



PATENT  
Customer Number 22,852  
Attorney Docket No. 5273-90

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: )  
Koichiro YAMADA et al. ) Group Art Unit: Not Yet Assigned  
Serial No.: 10/647,234 ) Examiner: Not Yet Assigned  
Filed: August 26, 2003 )  
For: PYRIDOPYRIMIDINE OR )  
NAPHTYRIDINE DERIVATIVE )

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22318-1450

**CLAIM FOR PRIORITY**

Sir:

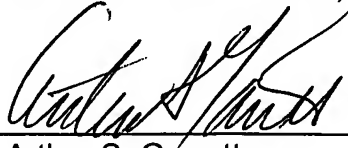
Under the provisions of Section 119 of 35 U.S.C., Applicants hereby  
benefit of the filing date of Japanese Patent Application Number 2001-0498  
February 26, 2001, for the above identified United States Patent Application.

In support of Applicants' claim for priority, a certified copy of the priority  
application is filed herewith.

Respectfully submitted,

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,  
GARRETT & DUNNER, L.L.P.

Dated: December 4, 2003

By:   
Arthur S. Garrett  
Reg. No. 20,338

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 1 年    2 月 2 6 日  
Date of Application:

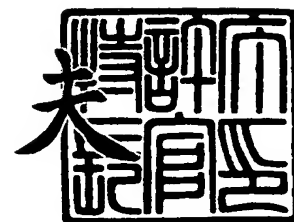
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 1 - 0 4 9 8 7 9  
Application Number:  
[ST. 10/C] :                      [ J P 2 0 0 1 - 0 4 9 8 7 9 ]

出      願      人                      田 辺 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 3 年    9 月 1 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 174538

【提出日】 平成13年 2月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/4375 ABN  
A61K 31/519 ACV

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡 3 丁目 3 4 番地 7

【氏名】 山田 幸一郎

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県志木市柏町 2 丁目 1 6 番 1 9 号

【氏名】 彦田 匡毅

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 - 3 - 8

【氏名】 古賀 雄一

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川口市北原台 2 丁目 2 2 番地 4

【氏名】 吉川 公平

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県浦和市元町 1 丁目 1 6 番 6 号

【氏名】 大森 謙司

【特許出願人】

【識別番号】 000002956

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号

【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100062144

【弁理士】

【氏名又は名称】 青山 葆

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100068526

【弁理士】

【氏名又は名称】 田村 恭生

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9712303

【プルーフの要否】 要

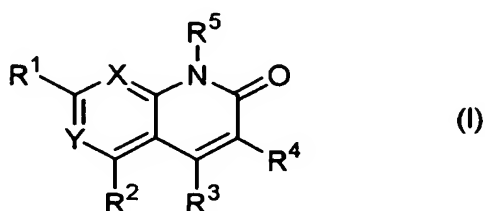
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピリドピリミジンまたはナフチリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) :

【化 1】



(式中、 $R^1$  は置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい低級アルコキシ基を表し；

$R^2$  は水素原子または低級アルキル基を表し；

$R^3$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し；

$R^4$  は水素原子、低級アルキル基またはエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表し；

$R^5$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基および低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基を表し；

X および Y は、一方が式： $=CH-$  で示される基で他方が窒素原子であるか、両方が窒素原子を表す)

で示されるピリドピリミジンまたはナフチリジン誘導体もしくはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 2】  $R^1$  で表される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における置換基が水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、「置換されていてもよいアミノ基」における置換基がヘテロアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基で置換されていてもよい低級アルキル基および低級アルコキシ基か

ら選ばれる基であり、「置換されていてもよい低級アルコキシ基」における置換基が、(1)水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基または(2)水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、

R<sup>3</sup>で表される「置換されていてもよい低級アルキル基」における置換基が含窒素複素環式基であり、「置換されていてもよいヘテロアリール基」における置換基が水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、

R<sup>5</sup>で表される「置換されていてもよいアリール基」および「置換されていてもよいヘテロアリール基」における置換基が、水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、

XおよびYがいずれも窒素原子である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R<sup>1</sup>で表される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、5～6員の単環式含窒素複素環式基または8～10員の二環式含窒素複素環式基であり、

R<sup>4</sup>で表される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」におけるエステル化されたカルボキシル基が、低級アルキル基によりエステル化されたカルボキシル基であり、アミド化されたカルボキシル基が、水酸基若しくは置換されていてもよい5～6員の単環式含窒素複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基または置換されていてもよい5～6員の単環式含窒素複素環式基によりアミド化されたカルボキシル基であり、

R<sup>5</sup>で表される「置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基および低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基」におけるアリール基がフェニル基であり、ヘテロアリール基がピリジル基またはピリミジル基である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】 R<sup>5</sup>で表される「置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基および低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基」における置換されていてもよいアリール基が低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基およびハロゲン原子から選

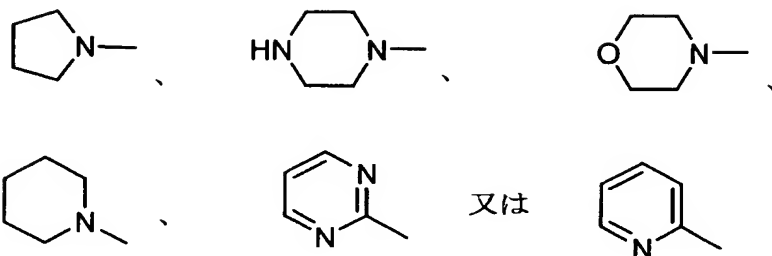
ばれる基により置換されていてもよいフェニル基であり、置換されていてもよいヘテロアリール基が、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子により置換されていてもよいピリジル基またはピリミジル基である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】  $R^1$  で表される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、ピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基およびトリアジニル基から選ばれる 5～6 員の単環式含窒素複素環式基または、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基およびプリニル基から選ばれる 8～10 員の二環式含窒素複素環式基であり、

$R^4$  で表される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における、アミド化されたカルボキシル基が、低級アルキル基で置換されていてもよいピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、イミダゾリジニル基およびチアゾリル基から選ばれる 5～6 員の単環式含窒素複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基または低級アルキル基で置換されていてもよい、ピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、イミダゾリジニル基およびチアゾリル基から選ばれる 5～6 員の単環式含窒素複素環式基によりアミド化されたカルボキシル基である、請求項 4 記載の化合物。

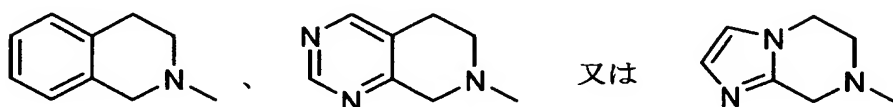
【請求項 6】  $R^1$  で表される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、式：

## 【化2】



で示される 5～6 員の単環式含窒素複素環式基または、式：

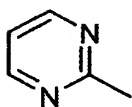
## 【化3】



で示される 8～10 員の二環式含窒素複素環式基であり、

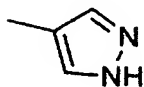
R<sup>4</sup>で表される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」が、式：

## 【化4】



で示される基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよい、式：

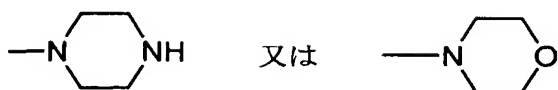
## 【化5】



で示される基で置換されていてもよいアミノ基または低級アルキル基で置換されていてもよい、式：



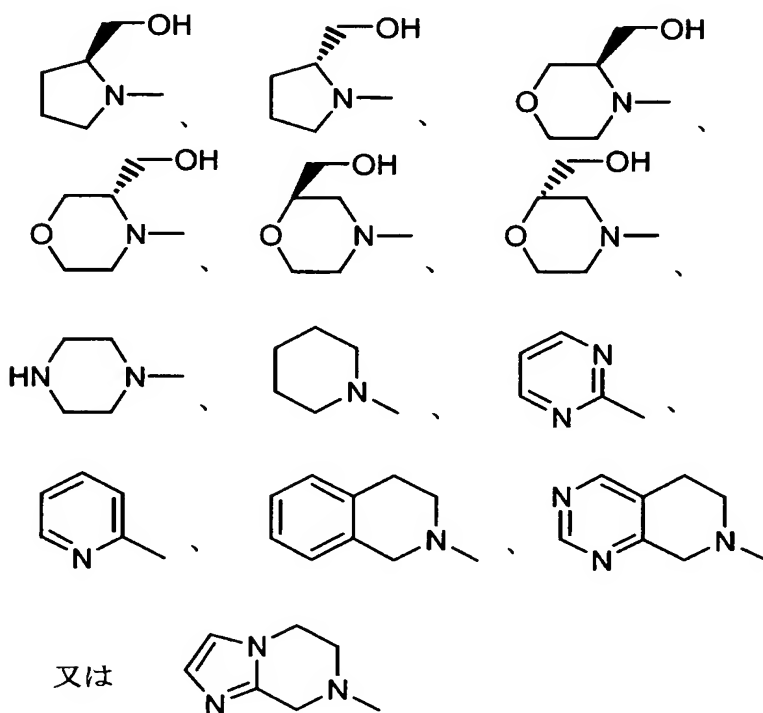
## 【化6】



で示される基から選ばれる基によりアミド化されたカルボキシル基である請求項5記載の化合物。

【請求項7】  $R^1$  で表される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」が、式：

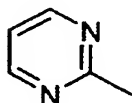
## 【化7】



であり、

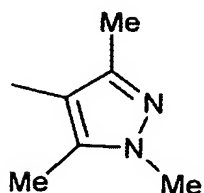
$R^4$  で表される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」が、式：

## 【化8】



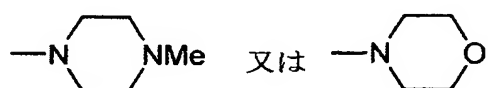
で示される基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基、式：

【化 9】



で示される基で置換されていてもよいアミノ基または式：

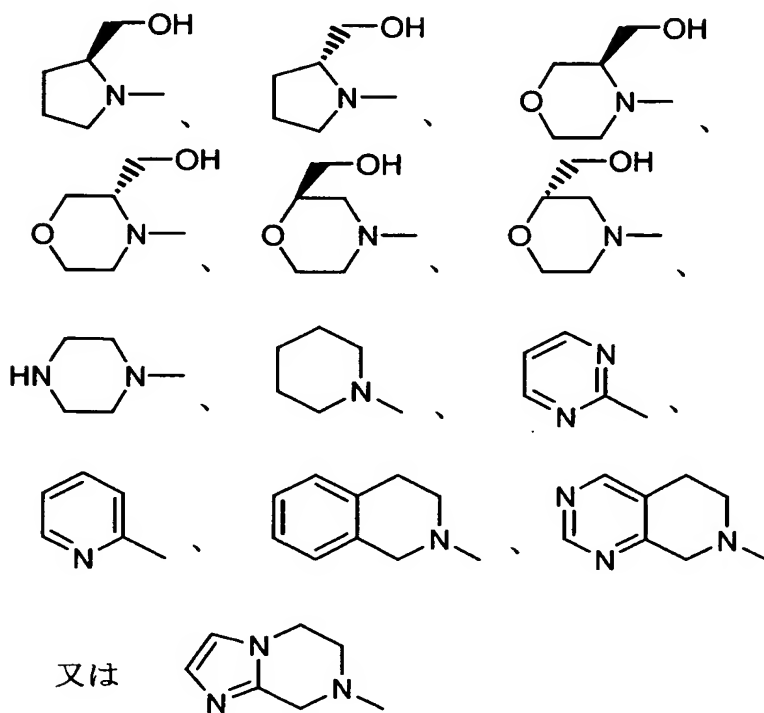
【化 10】



で示される基から選ばれる基によりアミド化されたカルボキシル基である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】  $R^1$  が、式：

【化 11】



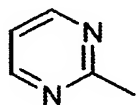
から選ばれる基であり、

R<sup>2</sup> が水素原子であり、

R<sup>3</sup> が水素原子であり、

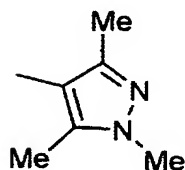
R<sup>4</sup> が、水酸基若しくは式：

【化 1 2】



で示される基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基または式：

【化 1 3】

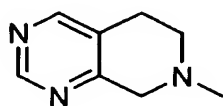
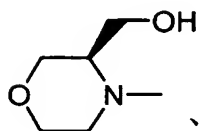


で示される基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる基によりアミド化されたカルボキシル基であり、

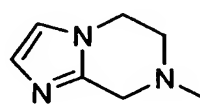
R<sup>5</sup> が低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】 R<sup>1</sup> が、式：

【化 1 4】



又は



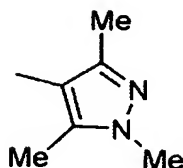
から選ばれる基であり、

R<sup>2</sup> が水素原子であり、

R<sup>3</sup> が水素原子であり、

R<sup>4</sup> が、式：

## 【化 15】



で示される基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる基によりアミド化されたカルボキシル基であり、

R<sup>5</sup>が低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル基である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン、

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-[N-{4-(1,3,5-トリメチル)ピラゾリル}カルバモイル]-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン、

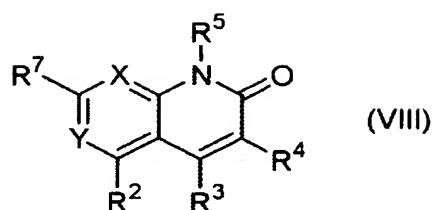
(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン、またはそれらの薬理的に許容し得る塩。

【請求項 11】 (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-[N-{4-(1,3,5-トリメチル)ピラゾリル}カルバモイル]-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン、

またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 12】 一般式(VIII)：

## 【化 16】



(式中、 $R^7$  はハロゲン原子または式：



で表される基を表し、

$R^9$  は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表し、

$R^2$  は水素原子または低級アルキル基を表し、

$R^3$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、

$R^4$  は水素原子、低級アルキル基またはエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表し、

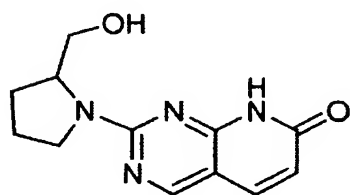
$R^5$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基および低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基を表し、

XおよびYは、一方が式： $=CH-$ で示される基で他方が窒素原子であるか、両方が窒素原子を表す)

で示されるピリドピリミジンまたはナフチリジン誘導体もしくはその塩。

【請求項 13】 式：

## 【化 17】



で示される化合物もしくはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は c GMP 特異的ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害作用(PDE V 阻害作用)を有し医薬として有用な新規ピリドピリミジンまたはナフチリジン誘導体およびその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

一般に、細胞内セカンドメッセンジャーである c GMP は、生体内の組織に広く分布するホスホジエステラーゼにより分解され不活性化されるが、該 PDE 活性を阻害すると、細胞内の c GMP の濃度が上昇し、その結果、種々の薬理作用、例えば、血管平滑筋弛緩作用、気管支平滑筋弛緩作用、血小板凝集抑制作用等が発現することが知られている。

また、このような c GMP 特異的 PDE 阻害作用(即ち、PDE V 阻害作用)を有する化合物は、c GMP 系シグナル伝達の機能障害に起因する各種疾患、例えば、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性および急性心不全、肺高血圧症(WO 96/05176 等)、前立腺肥大(オーストラリア特許公開 9955977)等の治療に有用であることが知られており、更に女性性機能不全 [Vemulapalli ら、ライフ・サイエンシーズ、第 67 巻、第 23-29 頁(2000 年) (Life Sciences)]、糖尿病性胃不全麻痺 [Watkins ら、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション、第 106 巻、第 373-384 頁(2000 年) (J. Clin. Invest.)]、アカラシア [Bortolotti ら、ガストロエントロロジー、第 118 巻、第 253-257 頁(2000 年) (Gastroenterology)]、下痢 [Mule ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第 127 巻、第 514-520 頁(1999 年) (Br. J. Pharmacol.)]、便秘 [Bakre ら、ジャーナル・オブ・セルラー・バイオケミストリー、第 77 巻、第 159-167 頁(2000 年) (J. Cell. Biochem.)]、喘息 [Turner ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第 111 巻、第 1198-1204 頁(1

994年) (Br. J. Pharmacol.)) の治療に用いうる可能性も報告されている。

#### 【0003】

更に、PDE V阻害作用を有する1-[4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニルスルホニル]-4-メチルピペラジン〔一般名; シルデナフィル(Sildenafil)〕が陰茎勃起不全等の疾患の治療に有用であることも報告されている [Boolell ら、ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー サプリメント、第155巻、第5号、第495A頁739 (1996年) (The Journal of Urology, Supplement)、Terrett ら、バイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第6巻、第15号、第1819頁 (1996年) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters) およびBallard ら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー プロシーディング・サプリメント、第118巻、153P (1996年) (British Journal of Pharmacology, Proceeding Supplement)〕。

#### 【0004】

しかしながら、シルデナフィルには、頭痛、顔面紅潮、消化管障害、鼻炎、色覚異常および勃起持続症等の副作用があることも報告されている [Irwin ら、ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン、第338巻、第20号、第1397-1404頁 (1998年) (The New England Journal of Medicine)、Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁 (1998年) (International Journal of Impotence Research) および Goldenberg、クリニカル・セラピューティクス、第20巻、第6号、第1033-1048頁 (1998年) (Clinical Therapeutics)〕。

#### 【0005】

また、イヌの実験において、シルデナフィルは網膜組織の光応答の影響に関してPDE VI阻害作用と相関していることが報告されており [Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁 (1998年) (International Journal of Impotence Re

search))、一方、網膜の PDE V が視覚機能において重要な役割を奏していることも報告されている [Morales ら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第 10 巻、第 2 号、第 69-73 頁 (1998 年) (International Journal of Impotence Research) および Estrade ら、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第 352 巻、第 157-163 頁 (1998 年) (European Journal of Pharmacology)]。

### 【0006】

#### 【発明が解決しようとする課題】

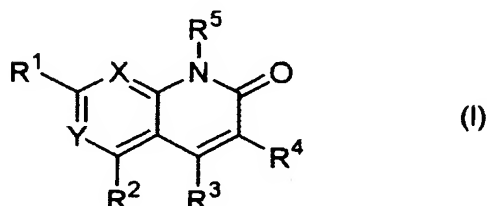
本発明は、優れたホスホジエステラーゼ V (PDE V) 阻害作用を有し、かつ副作用の少ない陰茎勃起不全の予防・治療薬として有用な新規ピリドピリミジンまたはナフチリジン誘導体を提供するものである。

### 【0007】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式 (I)：

### 【化 18】



(式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい低級アルコキシ基を表し；

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し；

R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し；

R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基またはエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシ基を表し；

R<sup>5</sup>は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基および低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級ア



ルキル基を表し；

XおよびYは、一方が式： $\text{=CH-}$ で示される基で他方が窒素原子であるか、両方が窒素原子を表す)

で示されるピリドピリミジンまたはナフチリジン誘導体またはその薬理的に許容し得る塩およびその製法に関する。

#### 【0008】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の化合物(I)において、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の含窒素複素環式基としては、5～10員単環式もしくは二環式含窒素複素環式基、より具体的には、5～6員の単環式含窒素複素環式基および8～10員の二環式含窒素複素環式基があげられ、さらに具体的には、ピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基等の5～6員の単環式含窒素複素環式基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基等の8～10員環の二環式含窒素複素環式基が挙げられる。

#### 【0009】

$R^1$ で示される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基が挙げられる。

#### 【0010】

$R^1$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」における置換基とは、ヘテロアリアル基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリアル基で置換されていてもよい低級アルキル基および低級アルコキシ基が挙げられ、該ヘテロアリアル基とは、ピリジル基、ピリミジニル基等の5～6員単環式含窒素芳香複素環式基、該アリアル基とはフェニル基、ナフチル基等の5～10員単環式または二環式芳香族炭化水素基が挙げられる。

#### 【0011】

R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」における置換基としては、(1)水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基または(2)水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基が挙げられる。ここでアリール基およびヘテロアリール基とは上記と同じものを意味する。

#### 【0012】

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」における置換基としては、含窒素複素環式基が挙げられ、さらに具体的には上記R<sup>1</sup>において、含窒素素環式基の具体例として例示した基が挙げられる。

#### 【0013】

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよいヘテロアリール基」におけるヘテロアリール基とは上記と同じ5～10員単環式または二環式含窒素芳香複素環式基を意味し、その置換基としては、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基が挙げられる。

#### 【0014】

R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよいアリール基」のアリール基としては、上記と同じ5～10員単環または二環式芳香族炭化水素基が挙げられ、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

#### 【0015】

R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基としては、上記と同じ5～6員単環式含窒素芳香複素環式基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジル基等が挙げられる。

#### 【0016】

R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよいアリール基」および「置換されていてもよいヘテロアリール基」の置換基としては、例えば、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基等が挙げられる。

#### 【0017】

R<sup>4</sup>で示される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル

基」におけるエステル化されたカルボキシル基としては、低級アルキル基によりエステル化されたカルボキシル基が挙げられ、またアミド化されたカルボキシル基としては、水酸基若しくは置換されていてもよい5～6員の単環式含窒素複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基または置換されていてもよい5～6員の単環式含窒素複素環式基によりアミド化されたカルボキシル基が挙げられる。アミド化されたカルボキシル基の例としては、例えば、低級アルキル基で置換されていてもよいピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、イミダゾリジニル基およびチアゾリル基から選ばれる5～6員の単環式含窒素複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基または低級アルキル基で置換されていてもよい、ピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、イミダゾリジニル基およびチアゾリル基から選ばれる5～6員の単環式含窒素複素環式基によりアミド化されたカルボキシル基が挙げられる。

「置換されていてもよい5～6員の単環式含窒素複素環式基」における置換基としては、低級アルキル基が挙げられる。

#### 【0018】

本明細書を通じて、低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルコキシ基を意味する。低級アルキレンジオキシ基とは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等の炭素数1～6の直鎖または分岐鎖アルキレンジオキシ基を意味する。又ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

## 【0019】

本発明の化合物(I)のうち、好ましい化合物としては、一般式(1)において、 $R^1$ で表される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における置換基が水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、「置換されていてもよいアミノ基」における置換基がヘテロアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基、アリール基で置換されていてもよい低級アルキル基および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、「置換されていてもよい低級アルコキシ基」における置換基が、(1)水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基または(2)水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいヘテロアリール基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、 $R^3$ で表される「置換されていてもよい低級アルキル基」における置換基が含窒素複素環式基であり、「置換されていてもよいヘテロアリール基」における置換基が水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、 $R^5$ で表される「置換されていてもよいアリール基」および「置換されていてもよいヘテロアリール基」における置換基が、水酸基、ハロゲン原子および低級アルコキシ基から選ばれる基であり、XおよびYがいずれも窒素原子である化合物が挙げられる。

## 【0020】

本発明の化合物(I)のうち、他の好ましい化合物としては、一般式(I)において、 $R^5$ で表される「置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基若しくは低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基」における置換されていてもよいアリール基が低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基およびハロゲン原子から選ばれる基により置換されていてもよいフェニル基であり、置換されていてもよいヘテロアリール基が、低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子により置換されていてもよいピリジル基またはピリミジル基である化合物が挙げられる。

## 【0021】

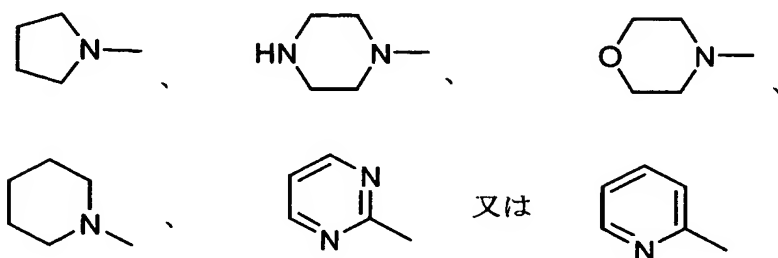
他の好ましい態様では、 $R^1$ で表される「置換されていてもよい含窒素複素環

式基」における含窒素複素環式基が、ピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、プリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基およびトリアジニル基から選ばれる 5～6 員の単環式含窒素複素環式基または、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基およびプリニル基から選ばれる 8～10 員の二環式含窒素複素環式基であり、R<sup>4</sup>で表される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における、アミド化されたカルボキシル基が、低級アルキル基で置換されていてもよいピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、プリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、イミダゾリジニル基およびチアゾリル基から選ばれる 5～6 員の単環式含窒素複素環式基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基または低級アルキル基で置換されていてもよい、ピロリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、プリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、イミダゾリジニル基およびチアゾリル基から選ばれる 5～6 員の単環式含窒素複素環式基によりアミド化されたカルボキシル基である化合物が挙げられる。

### 【0022】

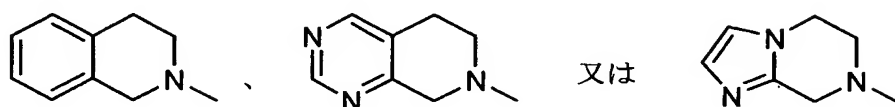
さらに好ましくは、R<sup>1</sup>で表される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」における含窒素複素環式基が、式：

### 【化19】



で示される 5～6 員の単環式含窒素複素環式基または、式：

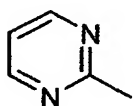
【化 20】



で示される 8～10 員の二環式含窒素複素環式基であり、

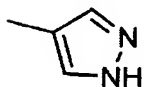
R<sup>4</sup>で表される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」が、式：

【化 21】



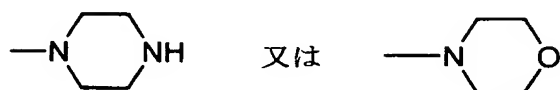
で示される基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよい、式：

【化 22】



で示される基で置換されていてもよいアミノ基または低級アルキル基で置換されていてもよい、式：

【化 23】

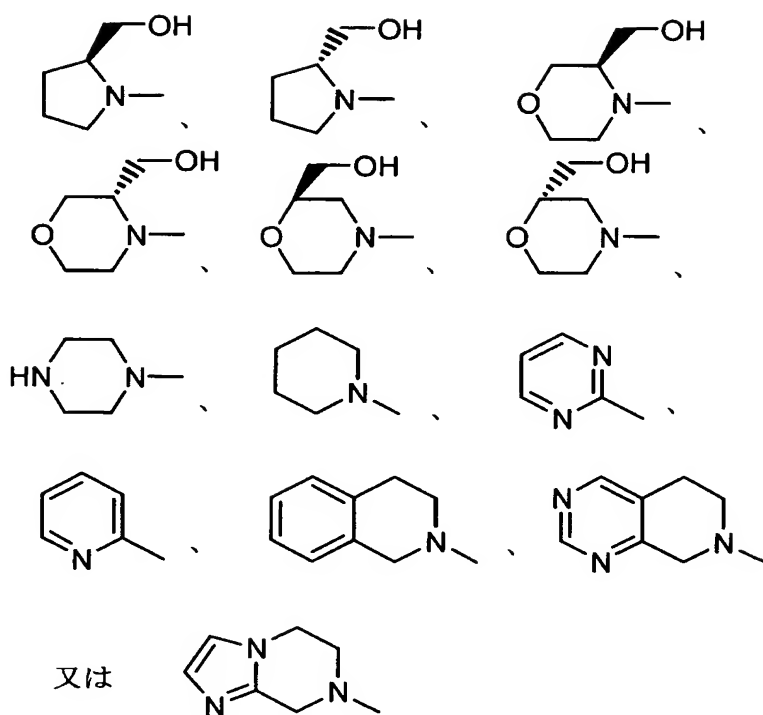


で示される基から選ばれる基によりアミド化されたカルボキシル基である化合物が挙げられる。

【0023】

更に具体的には、R<sup>1</sup>で表される「置換されていてもよい含窒素複素環式基」が、式：

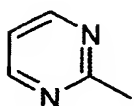
## 【化 2 4】



であり、

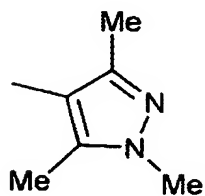
R<sup>4</sup>で表される「エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」が、式：

## 【化 2 5】



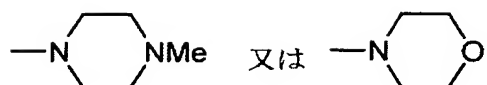
で示される基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基、式：

## 【化 2 6】



で示される基で置換されていてもよいアミノ基または式：

## 【化 27】

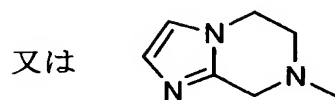
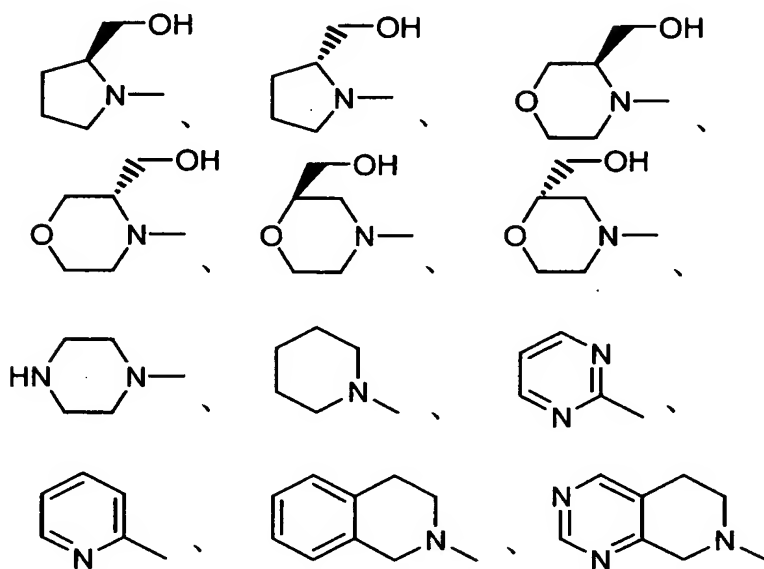


で示される基から選ばれる基によりアミド化されたカルボキシル基である化合物が挙げられる。

## 【0024】

本発明の化合物(I)のうち、より好ましい化合物としては、一般式(I)において、 $R^1$ が、式：

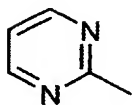
## 【化 28】



から選ばれる基であり、  
 $R^2$ が水素原子であり、  
 $R^3$ が水素原子であり、  
 $R^4$ が、水酸基若しくは式：

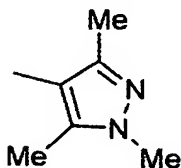


## 【化 29】



で示される基で置換されていてもよい低級アルキル基置換アミノ基または式：

## 【化 30】



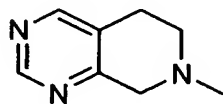
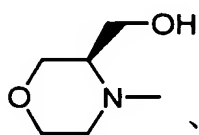
で示される基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる基によりアミド化されたカルボキシ基であり、

R<sup>5</sup>が低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基である化合物が挙げられる。

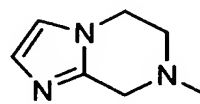
## 【0025】

特に好ましい化合物としては、一般式(I)において、R<sup>1</sup>が、式：

## 【化 31】



又は



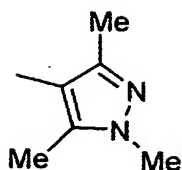
から選ばれる基であり、

R<sup>2</sup>が水素原子であり、

R<sup>3</sup>が水素原子であり、

R<sup>4</sup>が、式：

## 【化 3 2】



で示される基で置換されていてもよいアミノ基から選ばれる基によりアミド化されたカルボキシ基であり、

R<sup>5</sup>が低級アルコキシ基および／またはハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル基である化合物が挙げられる。

## 【0026】

本発明の化合物(I)のうち、薬効上好ましい化合物としては、下記の群から選ばれる化合物またはその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン、

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-[N-{4-(1,3,5-トリメチル)ピラゾリル}カルバモイル]-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン、

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン、

またはその薬理学的に許容し得る塩が挙げられる。

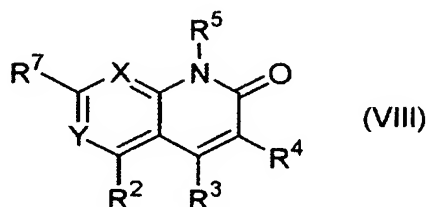
## 【0027】

本発明の化合物(I)のうち、薬効上より好ましい化合物としては、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-[N-{4-(1,3,5-トリメチル)ピラゾリル}カルバモイル]-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン、またはその薬理的に許容し得る塩である。

## 【0028】

本発明はまた前記一般式(I)で示される化合物の合成中間体として有用な下記式(VIII)：

## 【化33】



(式中、 $R^7$  はハロゲン原子または式：



で表される基を表し、

$R^9$  は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表し、

$R^2$  は水素原子または低級アルキル基を表し、

$R^3$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、

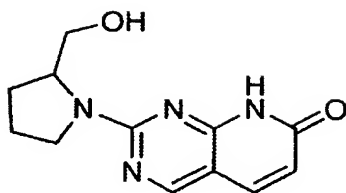
$R^4$  は水素原子、低級アルキル基またはエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表し、

$R^5$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基およびジ低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基を表し、

XおよびYは、一方が式： $=CH-$ で示される基で他方が窒素原子であるか、両方が窒素原子を表す)

で示されるピリドピリミジンまたはナフチリジン誘導体またはその塩、並びに式：

## 【化 3 4】



で示される化合物またはその塩を提供するものである。

## 【0029】

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩ならびに化合物(VIII)またはその塩は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>7</sup>が不斉原子を有する場合、当該不斉原子に基づく光学異性体として存在しうるが、本発明はこれら光学異性体およびその混合物のいずれも含むものである。

## 【0030】

本発明の化合物(I)は、遊離の形でも、また、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。化合物(I)の薬理的に許容し得る塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。

本発明の化合物(I)またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

## 【0031】

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容し得る塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤、バツカル製剤、舌下製剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、ゼリー剤、坐剤、軟膏剤、エリキシル剤、リニメント剤、ローション剤、ドリンク剤、点鼻剤、経皮製剤、口腔内速崩壊製剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。これら医薬製剤は、医薬上許容される賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、増量剤等の添加剤と共に、常法により製剤化することにより調製される。

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、

患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当り約0.001～100mg/kg、とりわけ約0.1～10mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当り約0.1～200mg/kg、とりわけ約0.1～80mg/kg程度とするのが好ましい。

### 【0032】

なお、本発明の化合物(I)またはその薬理学的に許容しうる塩は、優れた選択的PDE V阻害作用を有するので、前述した勃起不全のほかに、cGMP系シグナル伝達の機能障害に起因する各種疾患(例えば、肺高血圧症、糖尿病性胃不全麻痺、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、慢性および急性心不全、女性性機能不全、前立腺肥大、喘息、下痢、便秘、アカラシアなど)の予防・治療にも適用できる。

### 【0033】

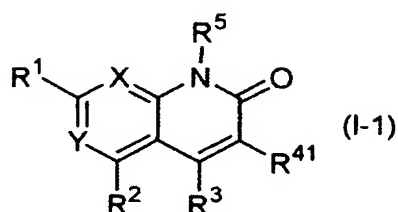
本発明によれば、化合物(I)は、下記[A法]～[G法]によって製造することができる。

### 【0034】

#### [A法]

本発明の化合物(I)のうち、R<sup>4</sup>が水素原子または低級アルキル基である化合物、即ち、一般式(I-1)：

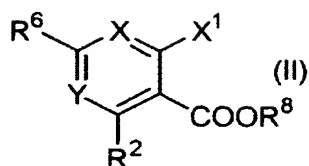
### 【化35】



(式中、R<sup>41</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

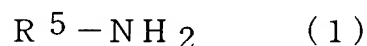
で示される化合物は、一般式(II)：

## 【化 3 6】



(式中、X<sup>1</sup> はハロゲン原子を表し、R<sup>6</sup> は置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子または式：—SR<sup>9</sup> (R<sup>9</sup> は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表し)、R<sup>8</sup> はカルボキシル基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

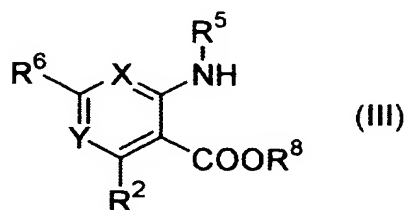
で示される化合物に式(1)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を反応させて一般式(III)：

## 【化 3 7】



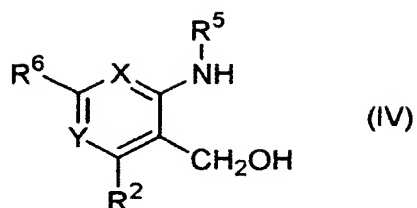
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製し、

## 【0035】

得られた化合物(III)を還元して、一般式(IV)：

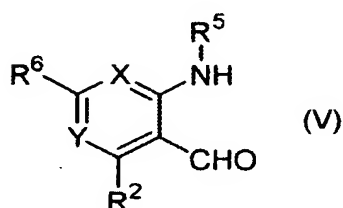
## 【化 38】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製し、さらに酸化して、一般式(V)：

## 【化 39】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製し、

## 【0036】

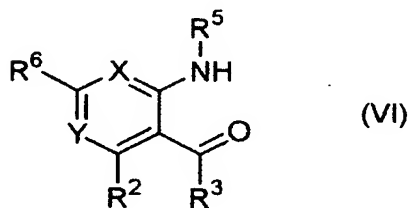
次いで、必要に応じ、一般式(2)：



(式中、R<sup>31</sup>は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表す)

で示される化合物の金属塩を作用させて、一般式(VI)：

## 【化 40】



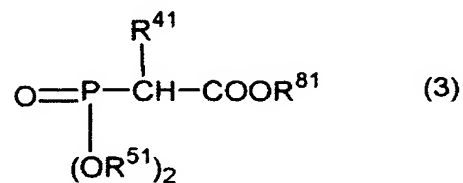
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、

【0037】

該化合物(VI)にさらに一般式(3)：

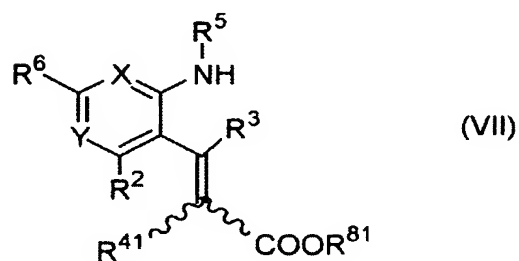
【化41】



(式中、R<sup>51</sup>は低級アルキル基、R<sup>81</sup>はカルボキシル基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を作用させ、一般式(VII)：

【化42】



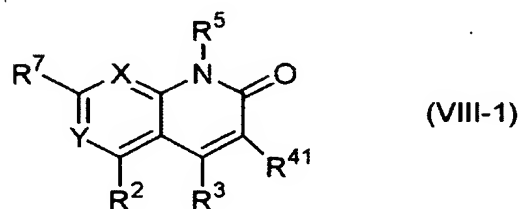
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とした後、閉環させ、

【0038】

得られた化合物が一般式(VIII-1)：

【化43】



(式中、R<sup>7</sup>はハロゲン原子または式：



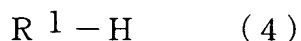
—SR<sup>9</sup>

で示される基を表し、R<sup>9</sup>は置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

である場合には、更に、

【0039】

(a) R<sup>7</sup>がハロゲン原子である場合は、一般式(4)：

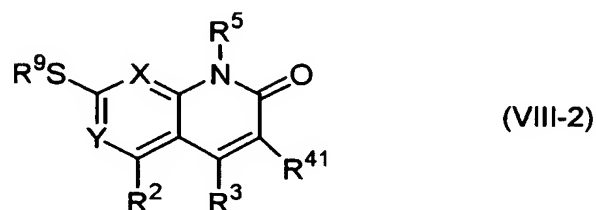


(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を作用させ、

【0040】

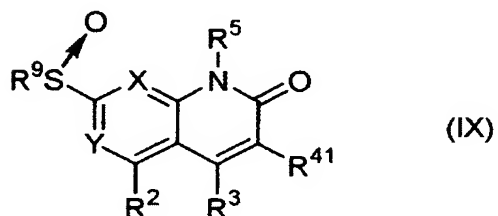
(b) また、R<sup>7</sup>が基—SR<sup>9</sup>、即ち、一般式(VIII-2)：



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物である場合は、得られた化合物を酸化して、一般式(IX)：

【化45】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、更に化合物(4)を作用させることにより、製することができる。

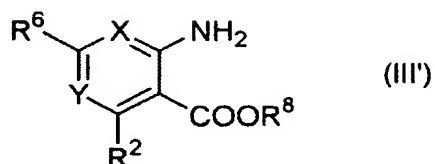
【0041】

[B法]

また、化合物(I-1)は、化合物(II)にアンモニアを反応させて一般式(III')

:

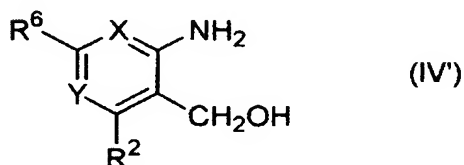
【化46】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製し、得られた化合物を還元して、一般式(IV'):

【化47】



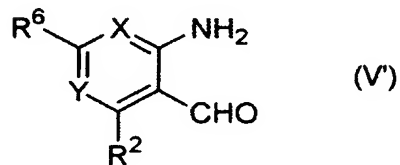
(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製し、

【0042】

該化合物(IV')をさらに酸化して、一般式(V'):

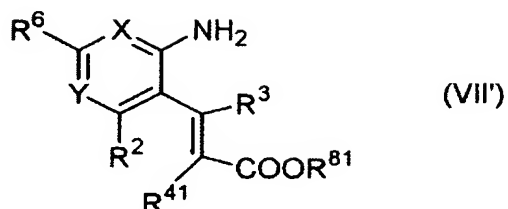
【化48】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製し、必要に応じ、該化合物(V')に化合物(2)を作用させ、ついで得られた化合物に化合物(3)を作用させ、一般式(VII'):

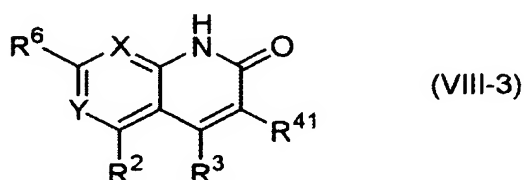
## 【化 49】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

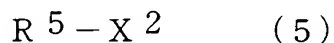
で示される化合物とした後、閉環させて、一般式(VIII-3)：

## 【化 50】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製し、得られた化合物に一般式(5)：



(式中、 $X^2$  はハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同一意味を有する)

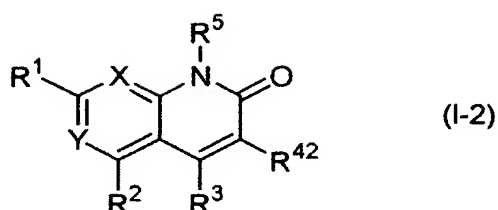
で示される化合物を作用させ、 $R^6$  がハロゲン原子である場合は、化合物(4)を作用させることにより、また、 $R^6$  が基-S $R^9$ である場合は、更に、得られた化合物を酸化して化合物(IX)に導き、これに化合物(4)を作用させることにより製することができる。

## 【0043】

## [C法]

本発明の化合物(I)のうち、 $R^4$  がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基である一般式(I-2)：

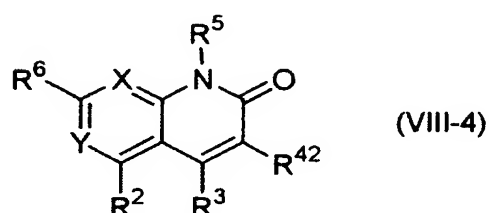
## 【化 5 1】



(式中、 $R^{42}$  はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表し、他の記号は同一意味を有する)

は、化合物(VI)に、マロン酸ジ低級アルキルまたはマロン酸を作用させた後、閉環させ、適宜、常法により加水分解し、再度エステル化またはアミド化することにより、一般式(VIII-4)：

## 【化 5 2】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製し、 $R^6$  がハロゲン原子である場合は、化合物(4)を作用させることにより、また、 $R^6$  が基-S $R^9$ である場合は、得られる化合物を酸化した後、化合物(4)を作用させることにより、製することができる。また、得られた化合物(I-2)における $R^{42}$ は、適宜、常法により加水分解し、再度エステル化またはアミド化してもよい。

## 【0044】

## [D法]

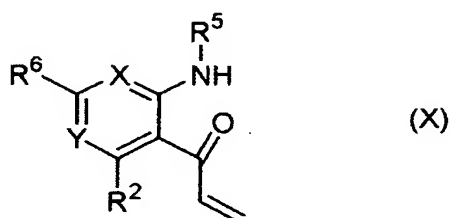
また、化合物(I)のうち、 $R^4$  が置換されていてもよいエチル基である化合物は、化合物(V)に、式(6)：

## 【化 5 3】



で示される化合物を作用させた後、酸化して、式(X):

【化54】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

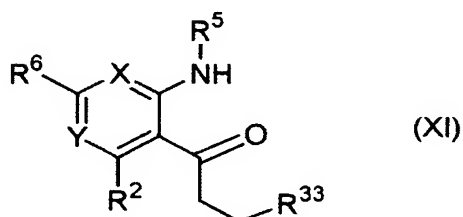
で示される化合物を製し、次いで、式(7):



(式中、 $R^{33}$ は $R^3$ のエチル基上の置換基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を作用させ、式(XI):

【化55】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を製した後、次いで、式(8):



(式中、Lは脱離基を表し、 $R^{82}$ はカルボキシル基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物を作用させることにより、製することができる。

【0045】

[E法]

$R^3$ が水素原子である一般式(VII)または一般式(VII')で示される化合物に、化合物(2)の金属化合物を作用させて閉環した後、酸化することにより、 $R^3$ を

置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいヘテロアリアル基に変換でき、一般式(I-1)において、 $R^3$ が低級アルキル基である化合物を製することができる。

【0046】

[F法]

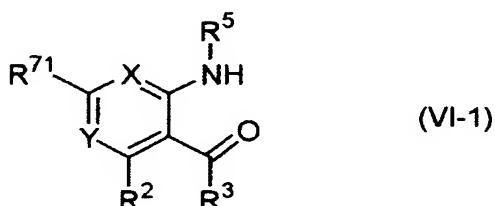
一般式(I-1)において、 $R^2$ および/または $R^3$ が水素原子である場合には、化合物(2)の金属化合物を作用させた後、酸化することにより、 $R^2$ および/または $R^3$ を水素原子以外の基に変換できる。

【0047】

[G法]

また、一般式(I-1)は、前記A法と同様にして化合物(VI)を製し、得られた化合物が一般式(VI-1)：

【化56】



(式中、 $R^{71}$ はハロゲン原子または式：



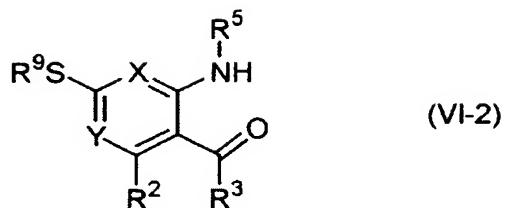
で表される基を表し、 $R^9$ は前記と同一意味を有し、他の記号は前記と同一意味を有する)

である場合には、更に、

(a)  $R^{71}$ がハロゲン原子である場合は、前記化合物(4)を作用させ、

(b) また、 $R^{71}$ が基： $-SR^9$ 、即ち、一般式(VI-2)：

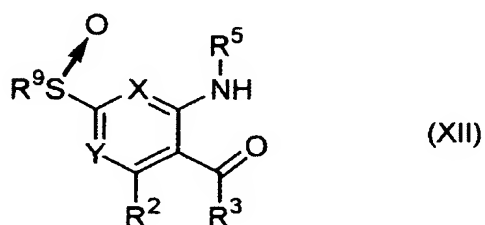
## 【化 5 7】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物である場合は、得られた化合物を酸化して、一般式(XII)：

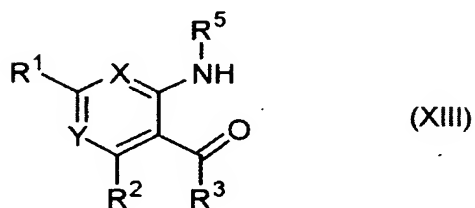
## 【化 5 8】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とし、更に化合物(4)を作用させ、一般式(XIII)：

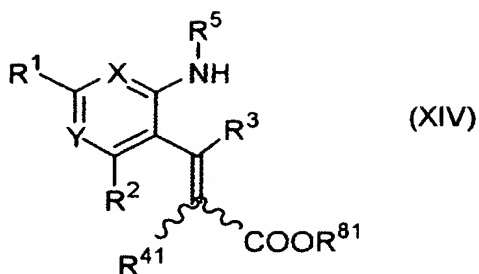
## 【化 5 9】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とした後、前記化合物(3)を作用させ、一般式(XIV)：

## 【化 60】



(式中、記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物とした後、閉環させることにより製することができる。

## 【0048】

上記[A法]～[G法]は以下のようにして実施することができる。

## [A法]

化合物(II)と化合物(1)との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で実施することができる。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、クロロホルム、ジメトキシエタン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点、とりわけ $0^{\circ}\text{C}$ ～室温で好適に進行する。

## 【0049】

化合物(III)を還元して化合物(IV)に導く反応は、還元剤の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウムの如き水素化アルミニウムアルカリ金属、水素化ホウ素リチウムの如き水素化ホウ素アルカリ金属等を好適に用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の該反応を阻害しない溶媒等を好適に用いることができる。本反応は、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点、とりわけ、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～室温で好適に進行する。



## 【0050】

化合物(IV)を酸化して化合物(V)に導く反応は、酸化剤の存在下、溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、アルコールを対応するカルボニル化合物へ誘導できるものであれば特に制限はないが、例えば二酸化マンガン、過マンガン酸バリウム、過マンガン酸カリウム、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノー1,4-ベンゾキノン、ピリジニウムクロクロメイト、ピリジニウムジクロメイト等を好適に用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、酢酸エチル、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0℃～100℃、とりわけ室温～70℃で好適に進行する。

## 【0051】

化合物(V)に化合物(2)の金属塩を反応させて化合物(VI)に導く反応は、適当な溶媒中で実施することができる。化合物(2)の金属塩としては、リチウム塩等を好適に用いることが出来る。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本反応は、-78℃～室温で好適に進行する。

## 【0052】

化合物(VI)に化合物(3)を反応させて化合物(VII)に導く反応は、塩基の存在下適当な溶媒中で行われる。塩基としては水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムアミド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、溶媒としてはテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン等の該反応を阻害しない溶媒を用いることが出来る。本反応は-78℃～用いる溶媒の沸点、とりわけ-10℃～60℃で好適に行われる。

## 【0053】

化合物(VII)の閉環反応は、塩基触媒の存在下適当な溶媒中で行われる。塩基

触媒としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム等が挙げられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等の該反応を阻害しない溶媒を用いることが出来る。本反応は0℃～用いる溶媒の沸点、とりわけ室温～100℃で好適に行われる。

#### 【0054】

化合物(VIII-2)を酸化して化合物(IX)に導く反応は、酸化剤の存在下適当な溶媒中で実施することが出来る。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過酸類、二酸化マンガン、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、四酸化二窒素、ハロゲン、ヒドロペルオキシド、酢酸ヨードベンゼン、次亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、パーオキシモノ硫酸カリウム等の無機酸化剤を好適に用いることが出来る。溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロメタン、酢酸等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることが出来る。本反応は、-78℃～50℃、とりわけ、-10℃～10℃で好適に進行する。

#### 【0055】

化合物(VIII-1)または化合物(IX)に化合物(4)を反応させて化合物(I-1)を得る反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で実施することが出来る。脱酸剤としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。化合物(4)の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩を好適に用いることが出来る。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド等の該反応を阻害しない溶媒をいずれも好適に用いることができる。本反応は、0℃～150℃、とりわけ室温～60℃で好適に進行する。

#### 【0056】

##### [B法]

化合物(II)にアンモニアを反応させて、化合物(III')を製する方法は、前記A

法における化合物(II)と化合物(1)との反応と同様にして行われる。

#### 【0057】

化合物(III')を還元して化合物(IV')を得る反応は、上記A法における化合物(III)を還元して化合物(IV)を得る反応と同様に行うことができる。

化合物(IV')を酸化して化合物(V')を得る反応は、上記化合物(IV)を酸化して化合物(V)を得る反応と同様に行うことができる。

化合物(V')に化合物(2)を反応させる工程およびさらに化合物(3)を反応させて化合物(VII')を得る工程も、前記A法における化合物(V)と化合物(2)との反応および化合物(VI)と化合物(3)との反応と同様にして行うことができる。また化合物(VII')を閉環して化合物(VIII-3)に導く反応も前記化合物(VII)を閉環して化合物(VIII-1)に導く反応と同様にして行うことができる。

#### 【0058】

化合物(VIII-3)に化合物(5)を反応させる工程は、脱酸剤の存在下適当な溶媒中で実施することが出来る。脱酸剤としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等が挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の該反応を阻害しない溶媒を用いることができる。本反応は、-10℃～用いる溶媒の沸点、とりわけ室温～60℃で好適に進行する。

#### 【0059】

上記反応生成物のうち、R<sup>6</sup>が-SR<sup>9</sup>である場合の酸化処理は、前記A法における化合物(VIII-2)を酸化して化合物(IX)を得る方法と同様にして行うことができ、さらに上記化合物(VIII-3)と化合物(5)の生成物またはその酸化処理した生成物(IX)に化合物(4)を反応させて化合物(I-1)を得る工程は、前記A法における化合物(VIII-1)または化合物(IX)に化合物(4)を反応させて化合物(I-1)を得る反応と同様にして行われる。

#### 【0060】

[C法]

化合物(VI)にマロン酸ジ低級アルキルエステルまたはマロン酸を作用させる反応は、塩基の存在下適当な溶媒中で実施できる。触媒量の酸の添加によりさらに反応は促進される。塩基としては、ピペリジン、ピリジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン等の有機塩基あるいはナトリウムメトキシドのような無機塩基、添加する触媒量の酸としては、塩酸、酢酸、安息香酸、四塩化チタン等が挙げられる。溶媒としては、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、プロピオニトリル、テトラヒドロフラン、四塩化炭素等の該反応を阻害しない溶媒を用いることが出来る。本反応は、 $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0^{\circ}\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点で好適に進行する。引き続いて閉環させて化合物(VIII-4)に導く反応は、そのまま $50^{\circ}\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点で好適に進行する。

#### 【0061】

上記生成物の酸化は前記A法における化合物(VIII-2)を酸化して化合物(IX)に導く反応と同様にして行われ、また、上記化合物(VI)とマロン酸等との反応生成物またはその酸化生成物に化合物(4)を反応させて化合物(I-2)を得る方法は、前記A法における化合物(VIII-1)または化合物(IX)に化合物(4)を反応させて化合物(I-1)を得る方法と同様にして行われる。

#### 【0062】

##### [D法]

化合物(V)と化合物(6)との反応は、適当な溶媒中で実施することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等を好適に用いることができる。本反応は、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $60^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～室温で好適に進行する。ついで、その生成物を酸化して化合物(X)に導く反応は、酸化剤の存在下、溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、アルコールを対応するカルボニル化合物へ誘導できるものであれば特に制限はないが、例えば二酸化マンガン、過マンガン酸バリウム、過マンガン酸カリウム、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、ピリジニウムクロクロメイト、ピリジニウムジクロメイト等を好適に用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、酢酸エチル、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることができる。本

反応は、0℃～100℃、とりわけ室温～70℃で好適に進行する。

#### 【0063】

化合物(X)と化合物(7)との反応は、塩基の存在下もしくは非存在下、適当な溶媒中で実施することが出来る。塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることが出来る。溶媒としては、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド等をいずれも好適に用いることが出来る。本反応は、0～150℃、とりわけ室温～60℃で好適に進行する。

#### 【0064】

化合物(XI)と化合物(8)との反応は、塩基の存在下適当な溶媒中で実施することが出来る。また、化合物(8)の脱離基Lとしては、トリアルキルシリル基、トリアルキルあるいはトリアリールホスホニル基が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化リチウム、トリエチルアミン、カリウムヘキサメチルシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド等が挙げられる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、トルエン、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、ジメトキシエタン、テトラヒドロエチレンジアミン等の該反応を阻害しない溶媒を用いることが出来る。本反応は、-100℃～用いる溶媒の沸点、とりわけ-78℃～30℃で好適に進行する。

#### 【0065】

##### [E法]

R<sup>3</sup>が水素原子である化合物(VII)または(VII')に、化合物(2)の金属化合物を作用させて閉環する反応は、適当な溶媒中で実施することができる。化合物(2)の金属化合物としては、例えば、化合物(2)の金属塩とシアン化銅から調製される化合物が挙げられる。溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、エタノール等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることが出来る。本反応は、-100℃～50℃、望ましくは-80℃～室

温で好適に進行する。

得られる化合物の酸化反応は、酸化剤の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。酸化剤としては、二酸化マンガン、2,2-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン、クロラニル、二酸化セレン、酸素(空気)などを好適に用いることが出来る。溶媒としては、クロロホルム、四塩化炭素、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、p-シノン、キシレン、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ニトロベンゼン、ピリジン、酢酸等の該反応を阻害しない溶媒を適宜用いることが出来る。本反応は-20℃～用いる溶媒の沸点、望ましくは室温～100℃で好適に進行する。

#### 【0066】

##### [F法]

化合物(I-1)(式中、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>3</sup>が水素原子である化合物)に、化合物(2)の金属化合物を作用させる反応、および得られる化合物の酸化反応は、前記E法における化合物(2)の金属化合物を作用させる反応、および得られる化合物の酸化反応と同様にして行うことが出来る。

#### 【0067】

##### [G法]

化合物(VI-1)に化合物(4)を作用させる工程は、前記A法における、化合物(VIII-1)に化合物(4)を作用させる工程と同様にして行うことができる。

化合物(VI-2)を酸化する工程は、前記A法における、前記化合物(VIII-2)を酸化する工程と同様にして行うことができる。

化合物(XII)に化合物(4)を作用させる工程は、前記A法における、化合物(IX)に化合物(4)を作用させる工程と同様にして行うことができる。

化合物(XIII)に化合物(3)を作用させる工程は、前記A法における、化合物(VI)に化合物(3)を作用させる工程と同様にして行うことができる。

化合物(XIV)を閉環させる工程は、化合物(VII)を閉環させる工程と同様にして行うことができる。

#### 【0068】

かくして得られる化合物(I)は、所望により、その薬理的に許容し得る塩とす

ることができる。

なお、出発化合物(II)中、 $R^2$ が水素原子であり、 $R^6$ が基- $SR^9$ である化合物は、例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカルソサイエティ、350頁、65巻、1943年に記載されている方法に準じて製造することができる。また $R^6$ が置換されていてもよい含窒素複素環式基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい低級アルコキシ基である一般式(II)の化合物は、 $R^6$ がハロゲン原子である化合物(II)と化合物(4)を反応させることにより製することができる。さらに、 $R^2$ が低級アルキル基である化合物(II)は、ジャスタス・リービッヒ・アンナーレン・デル・ケミー(Justus Leibigs Annalen der Chemie)、(1973)、(5-6)、1025-1035、あるいはDE 2064096に記載されている方法に準じて製造することが出来る。

【0069】

#### 【実施例】

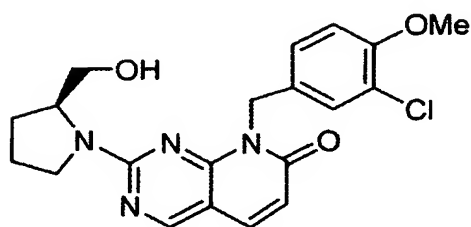
上記例示の各方法で合成される本発明化合物(I)の具体例(実施例)を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

【0070】

#### 実施例1

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

【化61】



【0071】

(1) 2-メチルチオ-4-クロロ-5-エトキシカルボニルピリミジン 25.3 g のN,N-ジメチルホルムアミド 85 ml 溶液に、氷冷下3-クロロ-4-

メトキシベンジルアミン 19.62 g の N,N-ジメチルホルムアミド 15 ml の溶液及びトリエチルアミン 16.7 ml を加える。室温下 20 分攪拌後、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 940 mg を加え 15 分攪拌後、さらに該アミン 940 mg を加え 15 分攪拌する。反応混合物を氷水-クエン酸混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、10%クエン酸水溶液、水、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、残渣を n-ヘキサンで洗浄し、2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン 38.34 g を得る。融点: 86℃。

### 【0072】

(2) 水素化リチウムアルミニウム 4.15 g のテトラヒドロフラン 150 ml 懸濁液に 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-エトキシカルボニルピリミジン 38.32 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を氷冷下 5~10℃で 1 時間かけて加える。添加完了後、氷浴を除き、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に水 4.15 ml を氷冷下で加え、ついで 3N 水酸化ナトリウム水溶液 4.15 ml を加える。水 4.15 ml を 3 回混合物に加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を硫酸マグネシウムで処理したのち析出した固体を濾別し、固体をテトラヒドロフランで洗浄する。濾液と洗液を合せた後減圧下濃縮し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルでトリチュレーションする。得られた結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで充分洗浄して淡黄色結晶性粉末の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ヒドロキシメチルピリミジンを得る。

第 1 回生成; 収量: 25.10 g、融点: 162-163℃

第 2 回生成; 収量: 2.32 g、融点: 159-160℃

さらに、析出固体をイソプロピルエーテルで再度洗浄し、濾液を減圧下濃縮し無色結晶物を得る。得られた固体をイソプロピルエーテルに懸濁し、濾過し、ついで沈澱物をイソプロピルエーテルとヘキサンで充分に洗浄して、4.26 g の無色結晶 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ヒドロキシメチルピリミジンを得る。融点: 161-162℃。

### 【0073】



(3) 上記(2)で得られる 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ヒドロキシメチルピリミジン 25.10 g のクロロホルム 150 ml 懸濁液に二酸化マンガン粉末 37.6 g を加え、反応混合物を室温で 1 日激しく攪拌する。さらに二酸化マンガン粉末 12.6 g (原料化合物の 0.5 倍量) で処理し、3 晩攪拌する。不溶物をすばやくセライト濾過して除き、濾液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルに懸濁する。沈澱物を濾過し、イソプロピルエーテルとヘキサンで順次洗浄して無色結晶状の 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン 22.43 g を得る。融点: 124-125℃。

#### 【0074】

(4) 2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン 2.057 g のクロロホルム 20 ml 溶液を m-クロロ過安息香酸(80%) 1.468 g で 0℃ で 30 分間処理する。その反応混合物に L-プロリノール 0.901 g、ついでトリエチルアミン 1.33 ml を加え、0℃ で 1 時間反応させる。その反応混合物を室温まで昇温し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、沈澱物をシリカプラグで濾過して除く。濾液を減圧下濃縮して、無色アモルファス状の (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン 1.9990 g を得る。MS (m/z): 377 (MH<sup>+</sup>)。

#### 【0075】

(5) ジエチルホスフォノ酢酸メチルエステル(0.084 g)の無水テトラヒドロフラン(2.0 ml)溶液を水素化ナトリウム(60%油状懸濁物、9.9 mg)で 0℃ 下 30 分間処理する。水素ガスが素早く発生し透明な溶液を得る。この溶液に (S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン(アルデヒド体、0.100 g)をテトラヒドロフラン中で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄する。プレパラティブ TLC (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=

1 : 1)で精製し、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルでトリチュレーションして淡黄色固体の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(メトキシカルボニルビニル)ピリミジン(15.3 mg)を得る。融点: 163~164℃。IR (nujol): 3380、1707、1597、1556、1500、1463、1193、1174  $\text{cm}^{-1}$ 。MS (m/z): 433 ( $\text{MH}^+$ , base peak)、401。

#### 【0076】

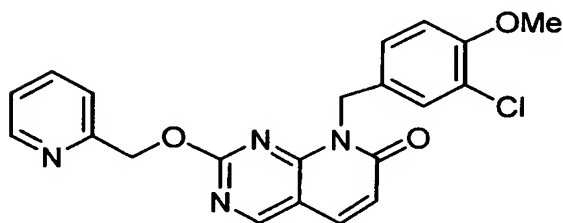
(6)上記(5)で得た化合物(45.0 mg)、1 N水酸化ナトリウム水溶液(0.31 ml)およびメタノール(2 ml)の混合物を室温下一晩攪拌し、5時間還流する。反応混合物を冷却し、ジエチルエーテルで洗浄する。水層をクエン酸で酸性とし、塩化ナトリウム(固体状)を水層に加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、真空濃縮する。得られる残渣をプレパラティブTLC(溶媒; クロロホルム: メタノール=5:1)で精製し、濃縮し、ジイソプロピルエーテルと酢酸エチルでトリチュレーションして、無色固体の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(8.8 mg)を得る。融点: 142~143℃。MS (m/z): 401 ( $\text{MH}^+$ , base peak)。

#### 【0077】

#### 実施例2

2-(2-ピリジルメトキシ)-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

#### 【化62】



#### 【0078】

(1)水素化ナトリウム(60%油状懸濁物、0.556 g)の無水テトラヒドロフ

ラン(60 ml)懸濁液をジメチルホスフォノ酢酸メチルエステル(2.25 ml)で0℃下処理する。沈殿した無色塩にテトラヒドロフラン(20 ml)を加え、0℃で30分間攪拌する。上記実施例1の(2)で得られた2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ホルミルピリミジン(3.000 g)を一度に加え、テトラヒドロフラン(10 ml)を加えて沈殿した塩を溶解する。アルデヒド化合物の添加により無色反応混合物は黄色に変化する。酢酸エチルと水を反応混合物に加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1、ついでクロロホルム単独)で精製して淡黄色固体の2-メチルチオ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-(メトキシカルボニルビニル)ピリミジン(2.827 g)を得る。融点:144~144.5℃。

#### 【0079】

(2)上記(1)で得られた化合物(2.827 g)を水素化ナトリウム(35 mg)を含有するメタノール(50 ml)で1.5時間還流下処理する。反応混合物を冷却し、沈殿物を濾取し、得られた結晶物をメタノール、ついでジイソプロピルエーテルで洗浄して、無色微細粉末状の2-メチルチオ-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(2.490 g)を得る。融点:189~190℃。MS(m/z):530(MH<sup>+</sup>, base peak)。IR(nujol):1735、1694、1583、1553、1503、1439、1260、1143、1028 cm<sup>-1</sup>。

(3)上記(2)で得た化合物(0.500 g)、m-クロロ過安息香酸(0.311 g)およびクロロホルム(7 ml)の混合物を室温下5分間反応させる。溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。沈殿物を洗浄し、クロロホルムに溶解する。クロロホルム溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残渣を酢酸エチルでトリチュレーションして、褐色固体の2-メチルスルホニル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(0.520 g)を得る。融点:212~214℃。IR(nujol):1673、1557、

1504、1455、1362、1292、1257、1142、1071、800  $\text{cm}^{-1}$ 。MS ( $m/z$ ): 364 ( $\text{MH}^+$ , base peak)、332 ( $\text{MH}^+ - 32$ )。

### 【0080】

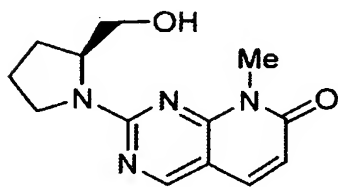
(4) 2-ピリジンメタノール(54 mg)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を水素化ナトリウム(19.8 mg)で室温下1時間処理する。得られるナトリウム塩懸濁液に上記(3)で得た化合物(150 mg)を一度に加える。混合物を室温下2時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して無色油状物を得、これを酢酸エチル:ジイソプロピルエーテルで再結晶して所望の2-(2-ピリジルメトキシ)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(78.8 mg)を得る。融点: 130~131℃。IR (nujol): 1665、1584、1505、1265、1040、803  $\text{cm}^{-1}$ 。MS ( $m/z$ ): 409 ( $\text{MH}^+$ , base peak)。

### 【0081】

#### 実施例3

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-8-N-メチル-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

#### 【化63】



### 【0082】

(1) 2-メチルチオ-4-クロロ-5-エトキシカルボニルピリミジン(10.0 g)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に28%アンモニア水(30 ml)を加え乳濁液を得る。これにメタノール(約20 ml)を加えて透明な溶液とし、これを室温下一晩攪拌する。反応混合物を真空濃縮し、酢酸エチルで抽出する。有

機層を水(2回)と食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して無色固体を得る。これを酢酸エチル(高温、約100ml)で再結晶して無色プリズム晶の2-メチルチオ-5-エトキシカルボニル-4-アミノピリミジン(7.00g)を得る。融点: 131~132℃。MS(m/z): 214(MH<sup>+</sup>)。IR(nujol): 3412、3269、3133、1693、1630、1567、1367、1311、1206、1096 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0083】

(2)水素化リチウムアルミニウム(664mg)のテトラヒドロフラン(35ml)懸濁液に上記(1)で得た化合物(3.55g)のテトラヒドロフラン(35ml)溶液を氷浴上で30分かけて滴下する。反応液全体をさらに30分間攪拌する。反応液中に水(0.66ml)、ついで3N水酸化ナトリウム水溶液(0.66ml)を加え、ゲル様の灰色懸濁液を得る。しばらく攪拌後、水(3×0.66ml=2ml)で再び処理し、2時間攪拌する。混合物を硫酸マグネシウムベッドで濾過し、沈殿物をテトラヒドロフランで十分に洗浄し、集めた濾液を真空濃縮して無色固体を得る。この固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶媒に懸濁し、生じた結晶を濾別し、ジイソプロピルエーテルとヘキサンで十分に洗浄して、無色結晶性粉末の2-メチルチオ-5-ヒドロキシメチル-4-アミノピリミジン(2.56g)を得る。融点: 129℃。MS(m/z): 172(MH<sup>+</sup>)、154(-H<sub>2</sub>O)。IR(nujol): 3438、3289、3134、1637、1547、1524、1480、1466、1356、1267 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0084】

(3)上記(2)で得た化合物(2.52g)のクロロホルム(70ml)懸濁液に出発物質の3倍量の二酸化マンガן粉末(7.56g)を加え、混合物を室温下一晩激しく攪拌する。不溶物を濾過して除き、濾液を真空濃縮して無色固体を得る。これは有機溶媒に非常に難溶性である。得られた固体をクロロホルムとメタノールの混液で再結晶し、クロロホルム-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンの混合溶媒でトリチュレーションし、ジイソプロピルエーテルとヘキサンで洗浄して、無色粉末状の2-メチルチオ-5-ホルミル-4-アミノピリミジン(1.75g)を得る。融点: 186~187℃。MS(m/z): 170(MH<sup>+</sup>)。IR(nujol):

3406、3289、3177、1667、1631、1616、1585、1529、1387、1180、 $781\text{ cm}^{-1}$ 。

【0085】

(4)水素化ナトリウム(60%油状懸濁物、130mg)の無水テトラヒドロフラン(15ml)懸濁液にトリメチルホスフォノ酢酸( $526\text{ }\mu\text{l}$ )を氷浴上で加える。添加中不溶性塩が析出してくる。反応混合物を同温度で30分間攪拌する。上記(3)で得た化合物(500mg)の粉末を懸濁液中に氷浴上で一度で加える。氷浴を除き、不均一な混合物を激しく攪拌して数分後には透明な溶液を得る。酢酸エチルと水を室温下で加え、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ついで真空濃縮して無色固体を得る。これを酢酸エチルとジイソプロピルエーテル混液に懸濁し、濾過し、ついでジイソプロピルエーテルとヘキサンで洗浄してわずかに黄色の結晶性粉末の2-メチルチオ-5-(メトキシカルボニルビニル)-4-アミノピリミジン(619mg)を得る。融点:  $192\sim 196^{\circ}\text{C}$ 。MS(m/z): 226( $\text{MH}^{+}$ )。IR(nujol): 3446、3302、1706、1644、1624、1573、1381、1329、 $1167\text{ cm}^{-1}$ 。

【0086】

(5)上記(4)で得た化合物(610mg)のメタノール(12ml)懸濁液に水素化ナトリウム(60%、130mg)を加え1時間還流した。反応液に2N塩酸水溶液を加えて中和し、混合物を水で希釈し、沈殿した固体を集め、水、エーテルおよびヘキサンで洗浄して、2-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-7-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン(481mg)を粉末状で得る。融点:  $270\sim 271^{\circ}\text{C}$ 。MS(m/z): 194( $\text{MH}^{+}$ )。IR(nujol): 1672、1608、1597、1525、1460、1383、 $1167\text{ cm}^{-1}$ 。

【0087】

(6)上記(5)で得た化合物(103mg)の無水ジメチルホルムアミド(3ml)懸濁液にヨードメチル( $37\text{ }\mu\text{l}$ )を氷浴上でマイクロシリンジで加え、ついで炭酸カリウム粉末(81mg)を一度に加える。反応混合物を $0^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌し、ついで室温で30分間攪拌する。反応混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水と食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、真空濃縮して

無色固体を得る。得られた粗生成物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテル混合溶媒で懸濁し、固体を濾過して集め、ジイソプロピルエーテルとヘキサン混液で洗浄して、無色粉末状の2-メチルチオ-8-N-メチル-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(82mg)を得る。融点: 192~193℃。MS (m/z): 208 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1677、1569、1459、1369、1173 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0088】

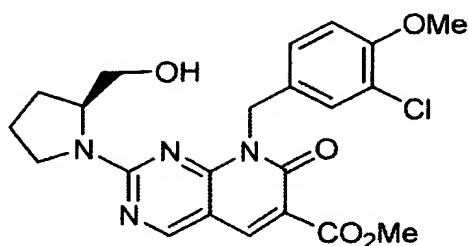
(7)上記(6)で得た化合物(70mg)のクロロホルム(1.5ml)溶液にm-クロロ過安息香酸(70%、92mg)を氷浴上で一度に加え、混合物を20分間攪拌する。L-プロリノール(38mg)とトリエチルアミン(103mg)のクロロホルム(0.5ml)混合液を反応混合物と反応させ、室温下3時間攪拌する。水を加え、さらに炭酸カリウムを加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮して黄色油状物と白色固体の混合物(粗、106mg)を得る。残渣を酢酸エチルとジイソプロピルエーテル混液に懸濁し、わずかに黄色の固体を濾別し、ジイソプロピルエーテルとヘキサン混液で十分に洗浄して、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-8-N-メチル-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(65mg)を得る。融点: 143~144℃。MS (m/z): 261 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 3336、3275、1647、1611、1574、1517、1463、1413、1341、1049 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0089】

##### 実施例4

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-(メトキシカルボニル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

## 【化 6 4】



(1) 2-メチルチオ-5-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(0.7000 g)、マロン酸ジメチル(7 ml)、ピペリジン(214  $\mu$ l)および酢酸(248  $\mu$ l)の混合物を室温で1週間攪拌し、ついで120℃で4時間攪拌する。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。濾液を真空濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルと酢酸エチルでトリチュレーションして、黄色粉末状の2-メチルチオ-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(0.6819 g)を得る。融点: 191~193℃。IR (nujol): 1749、1698、1672、1613、1578、1529、1503、1413、1364、1331、1289、1259、1179、800  $\text{cm}^{-1}$ 。MS (m/z): 406 ( $\text{MH}^+$ , base peak)。

## 【0090】

(2) 上記(1)で得た化合物(0.846 g)のクロロホルム(8 ml)溶液を攪拌下m-クロロ過安息香酸(70%、0.513 g)で室温下30分間処理する。混合物にトリエチルアミン(0.435 ml)とL-プロリノール(0.232 g)を加え三晩攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=6:1→酢酸エチル単独)で精製して黄色粉末を得、これを酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液にてトリチュレーションして黄色粉末状の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-メトキシカルボニル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(21.5 m



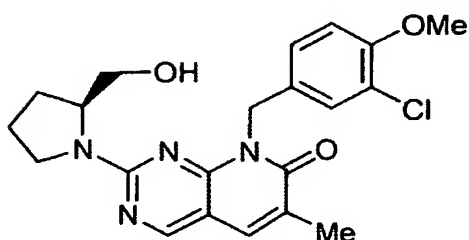
g)を得る。融点: 175~176℃。

【0091】

実施例 5

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

【化65】



(1) 2-メチルチオ-5-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(0.2000 g)、2-ホスフォノプロピオン酸トリエチルエステル(0.441 g)、水素化ナトリウム(60%油状懸濁物、74.1 mg)および無水テトラヒドロフラン(5 ml)の混合物を室温下1時間攪拌する。溶媒を真空除去し、残渣をさらに精製することなく次の工程に用いる。

上記で得られた残渣のクロロホルム(5 ml)溶液をm-クロロ過安息香酸(70%、168 mg)で室温下15分間処理する。混合物にL-プロリノール(69 mg)とトリエチルアミン(172  $\mu$ l)を加え、室温下一晩攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=1:1)で精製して、無色油状の2-メチルスルフィニル-5-(2-エトキシカルボニル-1-プロペニル)-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン(約0.20 g)を得る。

この2-メチルスルフィニル-5-(2-エトキシカルボニル-1-プロペニル)-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン(0.20 g)、L-プロリノール(69 mg)、トリエチルアミン(172  $\mu$ l)およびクロロホルム(5 ml)を6時間還流する。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(2-エトキシカルボニル

ー1-プロペニル)ー6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(約200mg)を得る。

#### 【0092】

(2)上記(1)で得た化合物(約200mg)、水素化ナトリウム(60%油状懸濁物、17.4mg)およびメタノール(2ml)の混合物を6時間還流する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで未反応の出発物質を回収する。クロロホルムに溶解した回収した出発物質をシリカゲルと混合し、揮発物質を真空除去する。残渣を24時間放置する。生成物をクロロホルム：メタノール(10：1)混液で洗浄して回収する。

回収した出発物質をシリカゲル(メルク社製；60g)以外は上記と同様に処理する。

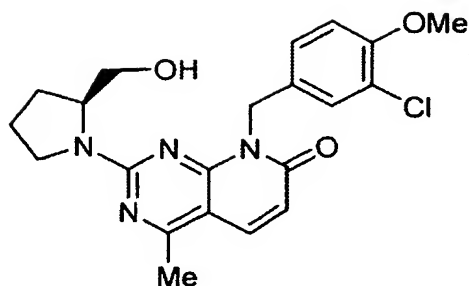
プレパラティブTLC(クロロホルム：メタノール=20：1)で分離し、さらにプレパラティブTLCを2回繰り返してラクタム化合物の豊富な画分を得、この画分から無色固体(部分的に結晶化)(30.7mg)の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンを得る。IR(film)：3383、1653、1589、1520、1502、1458、1446、1257、10635、799、751 $\text{cm}^{-1}$ 。MS(m/z)：415(MH<sup>+</sup>、base peak)。

#### 【0093】

##### 実施例6

(S)-2-(2-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-4-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

## 【化 66】



(1) ヨウ化銅(133 mg)のジエチルエーテル(1.4 ml)懸濁液に1.1 M メチルリチウムジエチルエーテル溶液(1.27 ml)を $-15^{\circ}\text{C}$ ～ $-20^{\circ}\text{C}$ にて20分かけて滴下する。このとき反応液の色は黄色に変わり黄色の懸濁液を得、これはメチルリチウムの添加に伴って無色透明溶液に変化する。得られた溶液を15分間攪拌し、テトラヒドロフラン(2 ml)を加え、2-メチルチオ-7-オキソ-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(50.0 mg)のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液を加える。反応混合物を攪拌しながら $-20^{\circ}\text{C}$ からゆっくりと室温まで4時間かけて昇温する。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加える。生じた沈殿物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄する。濾液と洗浄液を集め飽和食塩水で洗浄する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=3:1)で精製し、トリチュレーションして明黄色粉末状の2-メチルチオ-4-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-3,4,7,8-テトラヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(26.0 mg)を得る。融点:  $184\sim 186^{\circ}\text{C}$ 。IR (nujol): 3172、1635、1572、1466、1295、1253、1162、1066、809  $\text{cm}^{-1}$ 。MS (m/z): 364 ( $\text{MH}^{+}$ , base peak)。

## 【0094】

(2) 上記(1)で得られる化合物(70.0 mg)、二酸化マンガ(0.35 g)およびクロロホルム(5 ml)の混合物を室温下3日間攪拌する。ついで、二酸化マンガ(0.35 g)を追加し、さらに一晩攪拌する。不溶物を濾過して除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色固体の2-メチルチオ-4-メ

チル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(31.9mg)を得る。

# 【0095】

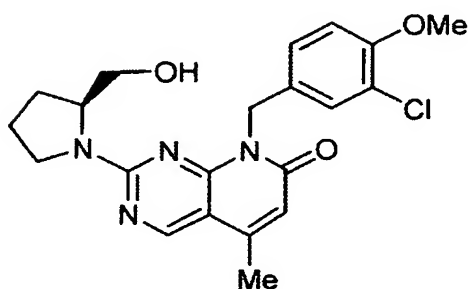
(3)上記(2)で得る化合物(31.9mg)のクロロホルム(3ml)溶液にm-クロロ過安息香酸(19.0mg)を加えて、室温で15分間反応させ、その反応混合液にL-プロリノール(8.6mg)、トリエチルアミン(21.4 $\mu$ l)を加え、室温で3日間反応させる。この反応液をヘキサン：酢酸エチル(1：1)で平衡したシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(2：1)で溶出して無色油状物を得、これをジイソプロピルエーテル-酢酸エチル混液で結晶化して無色結晶性粉末の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-4-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(28.7mg)を得る。融点：152～153℃。IR(nujol)：3355、1653、1640、1600、1571、1527、1503、1343、1262、1047、826、799 $\text{cm}^{-1}$ 。MS(m/z)：415( $\text{MH}^+$ 、base peak)。

# 【0096】

## 実施例7

(S)-2-(2-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-5-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

## 【化67】



(1)トリメチルホスフォノ酢酸(940 $\mu$ l)を水素化ナトリウム(60%、232mg)のテトラヒドロフラン(45ml)懸濁液に0℃で加える。混合物を0℃

で1時間攪拌する(この間、無色塩が沈殿する)。混合液に2-メチルチオ-5-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(1.50 g)を一度に加え、混合物を0℃で1時間攪拌する。酢酸エチルと水を加え、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50 g、溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=3:1)で精製して無色結晶の2-メチルチオ-5-(メトキシカルボニルビニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(1.74 g)を得る。融点: 141~142.5℃。MS (FAB): 380 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1714、1629 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0097】

(2)メチルリチウムの1.1 Mジエチルエーテル溶液(5.98 ml)をシアン化銅(294 mg)のジエチルエーテル(2 ml)の懸濁液に-78℃で加える。混合物を0℃で1.5時間攪拌する(淡い黄色溶液に変化する)。ついで、上記(1)で得られる化合物(250 mg)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を反応混合物に-78℃で滴下する。混合物を0℃まで加温し、0℃でさらに1時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液とアンモニア水(1:1)混液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。

硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25 g、溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製して淡褐色結晶の2-メチルチオ-5-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(107 mg)を得る。融点: 118~120.5℃。MS (APCI): 396 (MH<sup>+</sup>+CH<sub>3</sub>OH)。

#### 【0098】

(3)上記(2)で得られる化合物(85 mg)、m-クロロ過安息香酸(63 mg)およびクロロホルム(3 ml)の混合物を0℃で1時間攪拌する。L-プロリノール(28 mg)およびトリエチルアミン(48 mg)を加え、混合物を室温下3時間攪拌する。さらにL-プロリノール(24 mg)を加え、室温下さらに1.5時間、

ついで60℃で9時間攪拌する。プロリノール(72mg)をさらに追加し、混合物を60℃で1.5日間攪拌する。

反応混合物に水を加え、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を真空乾燥し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20g、溶媒; 酢酸エチル)で精製して無色アモルファスの(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(73mg)を得る。MS (APCI): 417 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1693、1601、1551、1503 cm<sup>-1</sup>。

### 【0099】

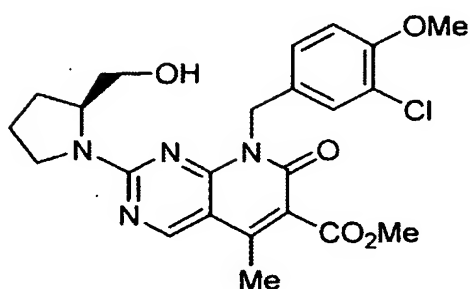
(4)上記(3)で得られる化合物を2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンでジオキサン中、室温下3日間、ついで60℃で10時間処理して、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-メチル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンを得る。融点: 150~153℃。

### 【0100】

#### 実施例 8

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-2-メチル-6-メトキシカルボニル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

### 【化68】



(1)2-メチルチオ-6-メトキシカルボニル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(8

60 mg)、*m*-クロロ過安息香酸(575 mg)およびクロロホルム(16 ml)の混合物を0℃で1時間攪拌する。*L*-プロリノール(236 mg)とトリエチルアミン(430 mg)を加え、0℃でさらに1時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50 g、溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製して無色結晶の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-6-メトキシカルボニル-5-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-*d*]ピリミジン(667 mg)を得る。融点:174.5℃~176℃。MS (FAB): 459 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1695、1614、1510 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0101】

(2)メチルリチウムの1.1 Mジエチルエーテル溶液(2.73 ml)をシアン化銅(134 mg)のジエチルエーテル(1 ml)懸濁液に-78℃で滴下する。反応混合物を0℃で1時間攪拌する。次いで、上記(1)で得られる化合物(115 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を-78℃で滴下し、混合物を徐々に0℃まで加温し、0℃で1時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液とアンモニア水の混合液(1:1)とクロロホルムを加え、室温下1時間攪拌する。

有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を真空乾燥し、残渣をカラムクロマトグラフィー(NH<sub>2</sub>型20 g、溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して無色アモルファスの(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-メチル-6-メトキシカルボニル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-*d*]ピリミジン(84 mg)を得る。MS (APCI): 475 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1741、1693、1603 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0102】

(3)上記(2)で得られる化合物(10 mg)、2,2-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(5 mg)およびジオキサン(2 ml)の混合物を室温下8時間

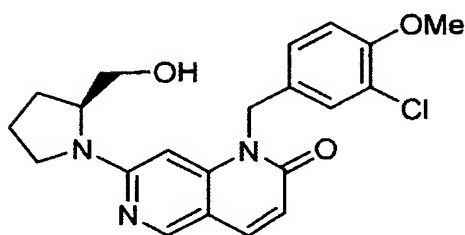
攪拌する。2,2-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(1mg)を追  
加後、混合物をさらに15時間室温下攪拌する。2,2-ジクロロ-5,6-ジシ  
アノ-p-ベンゾキノン(6mg)をさらに添加後、混合物を室温下1日間攪拌し  
、さらに60℃で1日間攪拌する。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフ  
ィー(NH型、20g、溶媒;酢酸エチル)で精製して無色固体の(S)-2-(2  
-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-メチル-6-メトキシカルボニ  
ル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ  
-ピリド[2,3-d]ピリミジン(3mg)を得る。MS(APCI): 473(MH<sup>+</sup>)  
。IR(nujol): 1733、1653 cm<sup>-1</sup>。

【0103】

#### 実施例9

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7-(2-ヒドロキシメチル  
-1-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,6-ナフチリジンの  
合成

【化69】



【0104】

(1)水素化リチウムアルミニウム(8mg)を3-エトキシカルボニル-4-(3  
-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロピリジン(38mg)のテ  
トラヒドロフラン(3ml)溶液に0℃で少量ずつ加え、混合物を0℃で30分間  
攪拌する。アセトン、次いで水を混合物に加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で  
洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を真  
空濃縮し、残渣をプレパラティブTLC(溶媒;酢酸エチル)で精製して無色結晶  
の3-ヒドロキシメチル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6  
-クロロピリジン(31mg)を得る。



## 【0105】

(2) 上記(1)で得られる化合物(25 mg)、二酸化マンガン(50 mg)およびクロロホルム(5 ml)の混合物を室温下8時間攪拌する。不溶物を濾過して除き、濾液を真空濃縮して無色結晶の3-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロピリジン(26 mg)を得る。融点: 146.5~148 °C。MS (APCI): 311 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1677、1597、1566、1505 cm<sup>-1</sup>。

## 【0106】

(3) 水素化ナトリウム(60%、67 mg)をトリメチルホスフォノ酢酸(30 mg)のテトラヒドロフラン(1.5 ml)溶液に0 °Cで加え、混合物を室温下1時間攪拌する。得られた懸濁液に上記(2)で得られる化合物(92 mg)を0 °Cで少量ずつ加え、混合物を0 °Cで2時間攪拌する。酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を真空濃縮し、残渣を冷ジエチルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶の3-(メトキシカルボニルビニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロピリジン(38 mg)を得る。融点: 170~171 °C。MS (APCI): 367 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1702、1628、1593 cm<sup>-1</sup>。

## 【0107】

(4) 上記(3)で得られる化合物(80 mg)を水素化ナトリウム(60%、44 mg)のメタノール(5 ml)溶液に室温下懸濁し、混合液を30分間還流する。冷却後、沈殿物を濾取し、冷メタノールで洗浄して、1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,6-ナフチリジン(61 mg)を得る。融点: 208~209.5 °C。MS (m/z): 335 (MH<sup>+</sup>)。IR (neat): 1665、1573 cm<sup>-1</sup>。

## 【0108】

(5) 上記(4)で得られる化合物(60 mg)、L-プロリノール(90 mg)およびN-メチルピロリドン(3 ml)の混合物を150 °Cで19時間攪拌する。冷却後、酢酸エチルと水を加え、有機層を水(3回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム

で乾燥する。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を真空濃縮し、残渣をプレパラティブTLC(溶媒; 酢酸エチル)で精製して淡黄色結晶の(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,6-ナフチリジン(37mg)を得る。融点: 148~151℃。

#### 【0109】

(6)別法として、上記(2)で得られる3-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロピリジン(48mg)、L-プロリノール(78mg)およびNMP(2ml)の混合物を100℃で1日間攪拌する。酢酸エチルと水を加え、有機層を水(3回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空濃縮し、残渣をプレパラティブTLC(溶媒; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製して淡黄色アモルファスの3-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-6-(S)-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)ピリジン(34mg)を得る。MS(APCI): 376(MH<sup>+</sup>)。IR(neat): 1641、1608、1565、1503 cm<sup>-1</sup>。

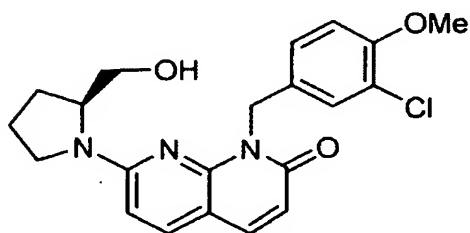
得られる上記化合物を上記工程(3)および(4)と同様の処理を行って標記目的化合物が得られる。

#### 【0110】

##### 実施例10

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-1,8-ナフチリジンの合成

#### 【化70】



## 【0111】

(1) 2-クロロ-5-カルボキシ-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン(1.21 g)、塩化オキサリル(0.39 ml)、ジメチルホルムアミド(1滴)および塩化メチレン(30 ml)の混合物を室温下1.5時間攪拌する。エタノール(10 ml)を混合液に0℃で加え、混合物を室温で30分間攪拌する。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40 g、溶媒; クロロホルム: ヘキサン=1:1)で精製して、2-クロロ-5-エトキシカルボニル-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン(547 mg)を得る。融点: 112.5~114℃。

## 【0112】

(2) 水素化リチウムアルミニウム(49 mg)を上記(1)で得られる化合物(231 mg)のテトラヒドロフラン(23 ml)の混合液に0℃で少量ずつ加え、混合物を0℃で2時間攪拌する。水(0.05 ml)と10%水酸化ナトリウム水溶液(0.075 ml)を0℃で加え、室温下1時間攪拌する。不溶物を硫酸ナトリウムを通して濾別し、濾液を真空濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20 g、溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)で精製して無色油状物の2-クロロ-5-ヒドロキシメチル-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン(229 mg)を得る。MS (m/z): 313 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1607、1573、1504 cm<sup>-1</sup>。

## 【0113】

(3) 上記(2)で得られる化合物(196 mg)、二酸化マンガン(400 mg)およびクロロホルム(20 ml)の混合物を室温下1日間攪拌する。不溶物を濾過して除き、濾液を真空濃縮して暗黄色結晶の2-クロロ-5-ホルミル-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン(180 mg)を得る。融点: 134.5~138.5℃。MS (APCI): 311 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1663、1589、1578、1501 cm<sup>-1</sup>。

## 【0114】

(4) 水素化ナトリウム(60%、16 mg)と2-ホスフォノプロピオン酸トリメチルエステル(73 mg)のテトラヒドロフラン(3 ml)の混合物を0℃で30分

間攪拌する。上記(3)で得られる化合物(100mg)を加え、混合物を0℃で1時間攪拌する。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空濃縮し、粘稠な黄色油状物を得る。この油状物を水素化ナトリウム(64mg)のメタノール(7ml)の混合物に0℃で溶解し、混合物を45分間還流する。溶媒を真空除去し、残渣をプレパラティブTLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、無色結晶の2-クロロ-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-1,8-ナフチリジン(76mg)を得る。融点:151~154.5℃。MS(APCI):331(MH<sup>+</sup>)。

#### 【0115】

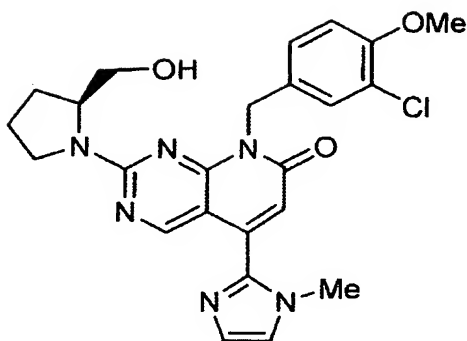
(5)上記(4)で得られる化合物(69mg)、L-プロリノール(104mg)およびNMP(3ml)の混合物を120℃で17時間攪拌する。酢酸エチルと水を加え、有機層を水(3回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空濃縮し、残渣をプレパラティブTLC(1枚、溶媒;酢酸エチル)で精製して淡黄色固体の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-1,8-ナフチリジン(25mg)を得る。融点:131~134℃。MS(APCI):400(MH<sup>+</sup>)。IR(nujol):1645、1605、1578cm<sup>-1</sup>。

#### 【0116】

##### 実施例 11

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

## 【化 71】



## 【0117】

(1) 2-メチルチオ-5-ヒドロキシメチル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(9.8 g)、二酸化マンガン(19.6 g)およびクロロホルム(98 ml)の混合物を室温下20時間攪拌する。二酸化マンガンを濾去し、濾液を真空濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレーションして無色結晶の2-メチルチオ-5-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(9.09 g)を得る。融点: 121.5~124℃。MS (APCI): 324 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1674、1588、1577、1508 cm<sup>-1</sup>。

## 【0118】

(2) n-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液(1.73 ml)を1-メチルイミダゾール(243 mg)のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液に-78℃で滴下し、混合物を-78℃で2時間攪拌する。上記(1)で得られる化合物(300 mg)のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液を-78℃で混合物に滴下し、混合物を-78℃で30分間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を室温まで加温する。

混合物をクロロホルムで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別後、濾液を真空濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションして無色結晶の2-メチルチオ-5-(1-メチル-2-イミダゾリルヒドロキシメチル)-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(348 mg)を得る。融点: 179~180.5℃。MS (APCI): 40

6 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1593、1578 cm<sup>-1</sup>。

【0119】

(3) 上記(2)で得られる化合物(340 mg)、二酸化マンガン(680 mg)およびクロロホルム(15 ml)の混合物を室温下3日間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を真空濃縮して淡黄色結晶の2-メチルチオ-5-(1-メチル-2-イミダゾリルカルボニル-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(338 mg)を得る。融点: 156~158℃。MS (APCI): 404 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1605、1571 cm<sup>-1</sup>。

【0120】

(4) 水素化ナトリウム(60%、19 mg)をトリメチルホスフォノ酢酸(85 mg)のトルエン(3 ml)溶液に室温下少量ずつ加える。混合物を室温で1時間攪拌する。上記(3)で得られる化合物(150 mg)を加え、混合物を室温下1時間、さらに100℃で7時間攪拌する。トリメチルホスフォノ酢酸(85 mg)、水素化ナトリウム(60%、19 mg)のトルエン(3 ml)混合物を追加し、100℃でさらに13時間攪拌する。

反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を真空濃縮し、残渣をプレパラティブTLC(4枚、溶媒; 酢酸エチル)で精製して2-メチルチオ-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(27 mg)を得る。無色結晶。融点: 218~220℃。

【0121】

(5) 上記(4)で得られる化合物(38 mg)、m-クロロ過安息香酸(26 mg)およびクロロホルム(3 ml)の混合物を0℃で1時間攪拌する。プロリノール(45 mg)を加え、室温で1時間攪拌する。この反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空濃縮する。残渣をプレパラティブTLC(溶媒; 酢酸エチル: メタノール=4:1)で精製して無色粉末の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)-

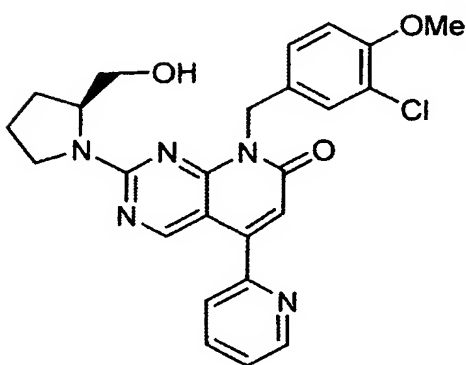
8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(41mg)を得る。MS(APCI): 481(MH<sup>+</sup>)。IR(nujol): 1655、1582、1533 cm<sup>-1</sup>。

## 【0122】

## 実施例 12

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(2-ピリジル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

## 【化72】



## 【0123】

(1) n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(3.54ml)をジエチルエーテル(10ml)に-78℃にて加える。2-ブロモピリジン(0.556ml)を-78℃で混合物に7分間かけて滴下する。混合物を-78℃で20分間攪拌する。

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(314mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を-78℃で混合物に滴下し、混合物を-78℃でさらに30分間攪拌する。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を室温まで加温し、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空濃縮して、褐色アモルフォスの(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(2-ピリジルヒドロキシメチル)-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピリミジンを得、これ

を二酸化マンガ(0.90 g)およびクロロホルム(15 ml)と室温下15時間攪拌する。二酸化マンガを濾別し、濾液を真空濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40 g、溶媒; 酢酸エチル: クロロホルム=1:1→酢酸エチル単独)およびプレパラティブTLC(溶媒; 酢酸エチル)で精製して淡黄色アモルファスの(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(2-ピリジルカルボニル)-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(216 mg)を得る。MS (APCI): 454 (MH<sup>+</sup>)。IR (neat): 1591、1566、1524 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0124】

(2)水素化ナトリウム(60%、36 mg)とトリメチルホスフォノ酢酸(70 mg)のトルエン(10 ml)混合物を室温下1時間攪拌する。上記(1)で得られる化合物(116 mg)を加え、混合物を100℃で6時間攪拌する。酢酸エチルと水を加え、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別後、濾液を真空濃縮し、残渣をプレパラティブTLC(溶媒; 酢酸エチル×2)で精製して、(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(2-ピリジル)-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(21 mg)を得る。融点: 183.5~186.5℃。MS (APCI): 478 (MH<sup>+</sup>)。IR (neat): 1644、1572、1533 cm<sup>-1</sup>。

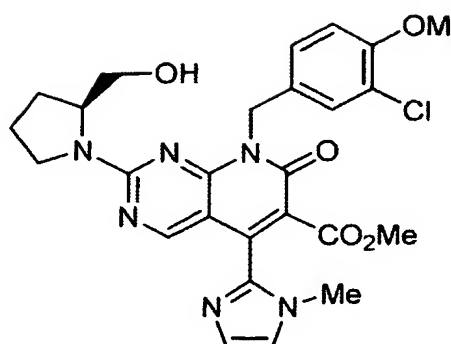
#### 【0125】

##### 実施例13

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)-6-メトキシカルボニル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成



## 【化73】



## 【0126】

(1) 四塩化チタニウム(331 mg)のクロロホルム(993 mg)溶液をアルゴン雰囲気下で氷-食塩冷却下のテトラヒドロフラン溶液に滴下する。混合物を同温度で30分間攪拌する。マロン酸ジメチル(69 mg)を加え、2-メチルチオ-5-(1-メチル-2-イミダゾリルカルボニル)-6-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(141 mg)を加える。ピリジン(220 mg)のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液を氷-食塩冷却混合液に滴下し、混合物を同温度で30分間攪拌する。テトラヒドロフラン(3 ml)を加え、混合物を室温で5時間攪拌する。酢酸エチルと炭酸水素ナトリウムを0℃で加え、不溶物をセライト濾過して除く。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別後、濾液を真空濃縮し、残渣をメタノールでトリチュレーションして黄色固体の2-メチルチオ-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)-6-メトキシカルボニル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(109 mg)を得る。MS (APCI): 486 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0127】

(2) 上記(1)で得られる化合物(103 mg)とm-クロロ過安息香酸(63 mg)のクロロホルム(3 ml)混合物を室温下で30分間攪拌する。プロリノール(107 mg)とトリエチルアミン(108 mg)を加え、混合物を室温で15時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空乾燥し、残渣

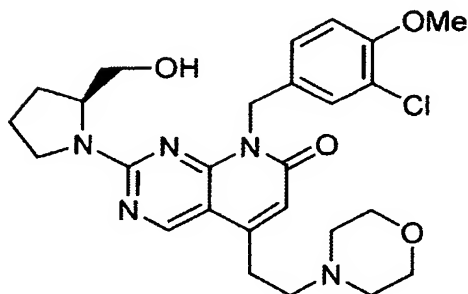
をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15 g、溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝5：1)とプレパラティブ TLC(溶媒；酢酸エチル：メタノール＝10：1)で精製して淡黄色固体の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)-6-メトキシカルボニル-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(120 mg)を得る。融点：142～145℃。MS(APCI)：539(MH<sup>+</sup>)。IR(nujol)：1734、1657、1597、1588、1549、1503 cm<sup>-1</sup>。

## 【0128】

## 実施例 14

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

## 【化74】



## 【0129】

(1) 数片のヨウ素をマグネシウム(11.0 g)のテトラヒドロフラン(350 ml)懸濁液に加え、赤色が退色するまで混合物を攪拌する。10分の1容量のビニルブロミド(25 ml)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液を加える。反応が開始するまで加熱し、混合物を緩やかに還流する。ビニルブロミドのテトラヒドロフラン溶液を、緩和な還流が継続する割合で滴下する。添加完了後、混合物をさらに30分間還流する。不溶物をデカントして除いてビニルマグネシウムブロミドの1Nテトラヒドロフラン溶液を得る。

(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-ホルミル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(4.1 g)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液をビニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(43.5 ml)に0℃で加え、混合物を0℃で1時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。

硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空乾燥し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100 g、酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1、さらにシリカゲル50 g、クロロホルム:メタノール=50:1)で精製して、無色アモルファスの(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(1-ヒドロキシメチル-2-プロペン-1-イル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(2.70 g)を得る。MS (APCI): 405 (MH<sup>+</sup>)。IR (neat): 1606、1575 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0130】

(2)上記(1)で得られる化合物(2.70 g)、二酸化マンガンを(8.1 g)およびクロロホルム(120 ml)の混合物を室温で15時間攪拌する。不溶物を濾別し、濾液を真空濃縮する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル90 g、クロロホルム:酢酸エチル=2:1)で精製し、冷ジエチルエーテルでトリチュレーションして淡黄色結晶の(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-ビニルカルボニル-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(1.92 g)を得る。融点: 118~121.5℃。MS (m/z): 403 (MH<sup>+</sup>)。IR (nujol): 1639、1603、1521 cm<sup>-1</sup>。

#### 【0131】

(3)上記(2)で得られる化合物(300 mg)、モルホリン(324 mg)およびエタノール(10 ml)の混合物を室温下1時間攪拌する。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルで希釈し、水(3回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空濃縮して無色アモルファスの(S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-(2-(4-モルホニル)エチルカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(358

mg)を得る。MS (APCI): 490 (MH<sup>+</sup>)。IR (neat): 1625、1593、1525 cm<sup>-1</sup>。

【0132】

(4) n-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液(1.76 ml)をジシクロヘキシルアミン(510 mg)のテトラヒドロフラン(3 ml)混合物に-78℃で加え、混合物を-78℃で攪拌する。トリメチルシリル酢酸メチル(462 μl)を加え、反応液全体を-78℃で10分間攪拌する。上記(3)で得られる化合物(138 mg)のテトラヒドロフラン溶液を混合物に-78℃で滴下し、混合物を0℃で5時間、ついで室温で15時間攪拌する。水と酢酸エチルを加え、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。

硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を真空乾燥し、残渣をカラムクロマトグラフィー(NH型25 g、溶媒; 酢酸エチル)、ついでプレパラティブTLC(酸化アルミニウム、溶媒: 酢酸エチル×3)で精製して無色アモルファスの((S)-2-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-5-[2-(4-モルホリニル)エチル]-8-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン(11 mg)を得る。MS (APCI): 514 (MH<sup>+</sup>)。IR (neat): 1583 cm<sup>-1</sup>。

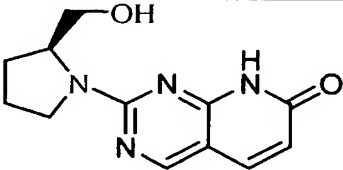
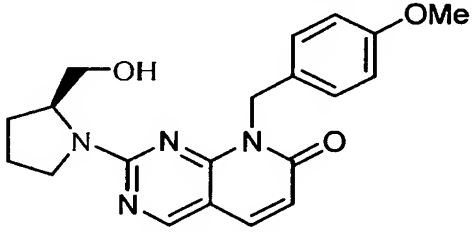
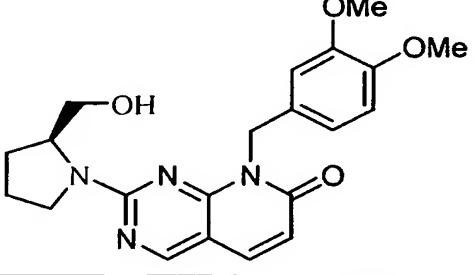
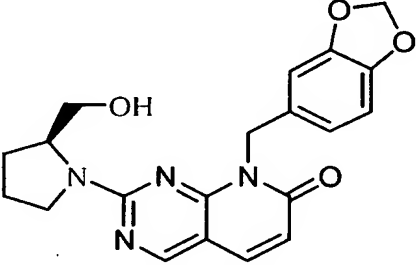
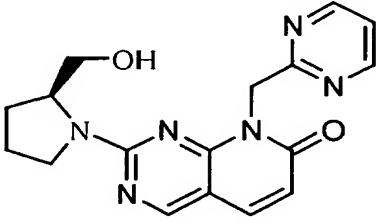
【0133】

実施例 15～42

対応する出発物質を上記のいずれかの方法を用いて下記第1表記載の化合物を得る。

【表 1】

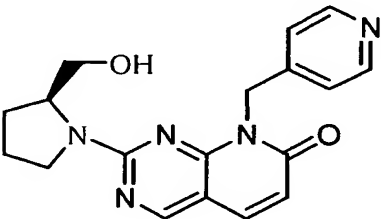
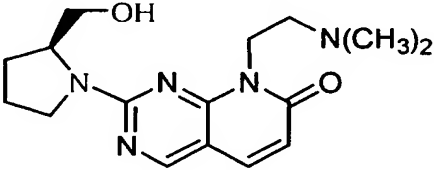
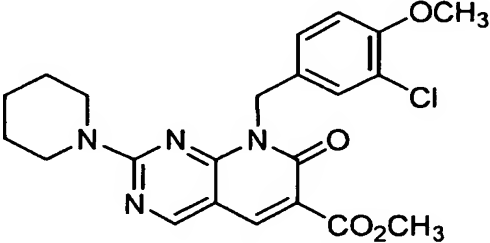
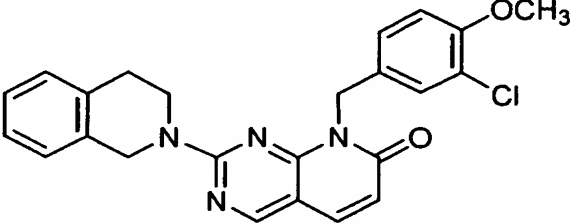
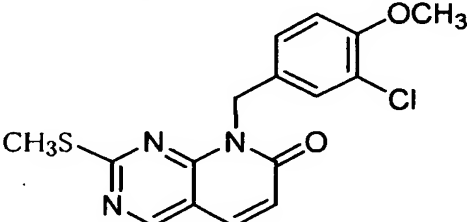
第 1 表(その 1)

実施例 番号	化学構造式	物理恒数等
15		融点: 99~103℃ MS(m/z): 247 (MH <sup>+</sup> )
16		融点: 135~136℃
17		融点: 132℃
18		融点: 154~155℃
19		融点: 150~151℃

【0134】

【表 2】

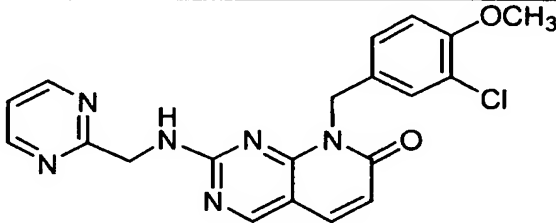
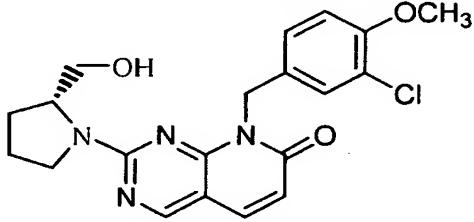
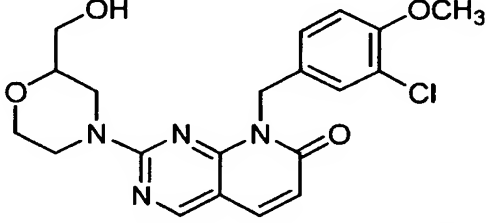
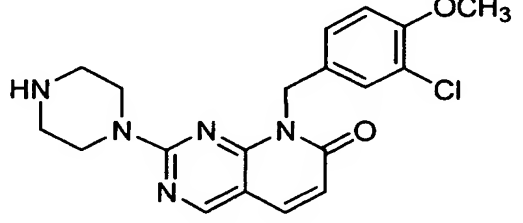
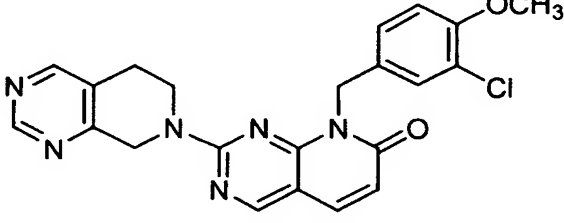
第 1 表(その 2)

実施例 番号	化学構造式	物理恒数等
20		融点: 143~144°C
21		融点: 102~104°C
22		融点: 201-203°C MS (m/z): 443 (MH <sup>+</sup> )
23		融点: 167~168°C
24		融点: 189~190°C

【0135】

【表 3】

第 1 表 (その 3)

実施例 番号	化学構造式	物理恒数等
25		融点: 172~173℃
26		融点: 139~141℃
27		融点: 207~209℃
28		融点: 169.5~170℃
29		融点: 200~201℃

【0136】

【表 4】

第 1 表 (その 4)

実施例 番号	化学構造式	物理恒数等
30		アモルファス MS (m/z) : 417 (MH <sup>+</sup> )
31		融点: 234~242°C
32		融点: 158~159°C
33		融点: 258~264°C
34		融点: 191~191.5°C

【 0 1 3 7 】



【表 5】

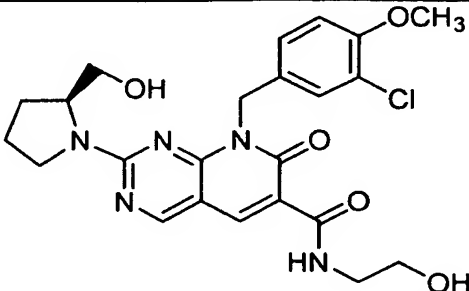
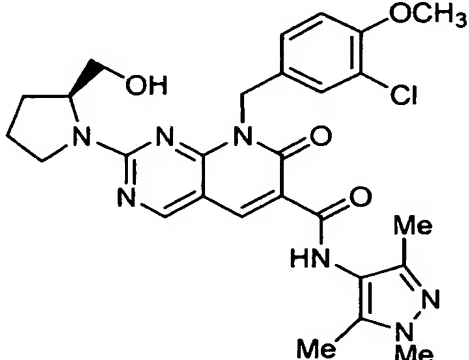
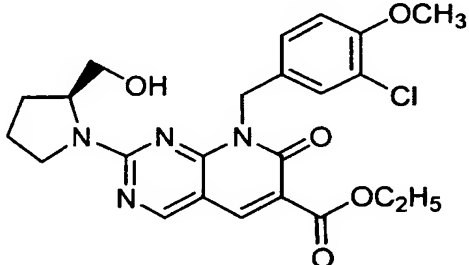
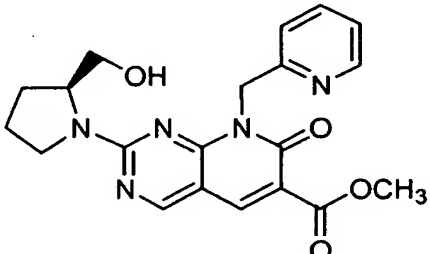
第 1 表(その 5)

実施例 番号	化学構造式	物理恒数等
35		融点: 216~218°C
36		アモルファス MS (m/z) : 472 (MH <sup>+</sup> )
37		油状物 MS (m/z) : 527 (MH <sup>+</sup> )
38		アモルファス MS (m/z) : 514 (MH <sup>+</sup> )

【 0 1 3 8 】

【表 6】

第 1 表(その 6)

実施例 番号	化学構造式	物理恒数等
39		融点: 207~210℃
40		粉末 MS (m/z) : 552 (MH <sup>+</sup> )
41		アモルファス MS (m/z) : 473 (MH <sup>+</sup> )
42		融点: 199~201℃

【0139】

## 参考例 1

(1) 3-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-6-オキソピリジン 7.80 g  
 およびホスホリルクロリド 48 ml の混合物を 100℃ で 8 時間攪拌する。過剰

のホスホリルクロリドを減圧除去し、残渣を氷水中に注ぐ。混合物を炭酸ナトリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出し、水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過して硫酸ナトリウムを除き、濾液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g、溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、無色結晶の2,4-ジクロロ-5-エトキシカルボニルピリジン8.50gを得る。融点:32~32.5℃。MS(m/z):220(MH<sup>+</sup>)。

#### 【0140】

(2)上記(1)で得られた化合物1.02g、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン1.02g、トリエチルアミン823mgおよびアセトニトリル20mlの混合物を室温で1.5日間攪拌し、3時間還流する。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル-炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶媒で希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾過して除去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、冷ジエチルエーテルでトリチュレーションして、無色結晶の3-エトキシカルボニル-6-クロロ-4-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン1.17gを得る。融点:115.5~117.5℃。MS(m/z):355(MH<sup>+</sup>)。

#### 【0141】

##### 参考例2

(1)n-ブチルリチウム23.2mlを、ジイソプロピルアミン3.76gのテトラヒドロフラン25ml混合物に-78℃で滴下する。混合物を0℃で10分間攪拌する。ついで、2,6-ジクロロピリジン5.0gのテトラヒドロフラン25ml溶液を-78℃で20分間かけて滴下する。混合物を-78℃で3時間攪拌し、粉末ドライアイス内に注ぎ、得られた混合物を一晩室温で静置する。

溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル-10%水酸化ナトリウム水溶液の混合溶媒に溶解し、水層を分離し、濃塩酸で酸性とし、無色沈殿物を濾取し、冷水で洗浄して、2,6-ジクロロニコチン酸4.50gを得る。融点:148~150℃。MS(ESI):190(M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0142】

(2) 上記(1)で得た化合物 500 mg、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン 638 mg、炭酸カリウム 817 mg、臭化銅 313 mg および 1-メチル-2-ピロリジノン 10 ml の混合物を 120℃ で 2.5 時間攪拌する。室温まで冷却後、酢酸エチルと 1 N 塩酸水溶液を混合物に加える。有機層を分離し、水(2 回)と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを濾過して除き、濾液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g、溶媒; クロロホルム→クロロホルム: メタノール = 70:1)で精製して、無色結晶の 2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-6-クロロニコチン酸 471 mg を得る。融点: 184~185.5℃。MS (m/z): 325 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 【0143】

##### 【発明の効果】

本発明の化合物(I)およびその薬理的に許容し得る塩は、優れた PDE V 阻害作用を有し、陰茎勃起不全等の予防・治療剤として有用な医薬化合物である。

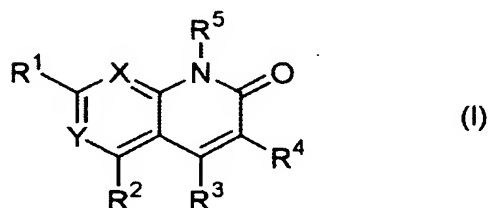
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた PDE V 阻害作用を有し、陰茎勃起不全等の予防・治療剤として有用な新規化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化 1】



(式中、 $R^1$  は置換されていてもよい含窒素複素環式基等； $R^2$  は H、低級アルキル基； $R^3$  は H、置換されていてもよい低級アルキル基等； $R^4$  は H、低級アルキル基、 $\text{COOH}$  等； $R^5$  は H、置換されていてもよいアリール基等；X、Y は、一方が CH、他方が N、または両方が N)

で示されるピリドピリミジンまたはナフチリジン誘導体もしくはその薬理的に許容し得る塩。

【選択図】 なし

特願 2001-049879

出願人履歴情報

識別番号

[000002956]

1. 変更年月日

1990年 9月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

氏 名

田辺製薬株式会社